Ediția a opta

Fiziopatologia de Boală

O INTRODUCERE ÎN MEDICINA CLINICĂ

Eu Graw

Deal

Educație

®

LANGE

Gary D. Hammer Stephen J. McPhee

Ediţia a opta

Fiziopatologia bolii

O INTRODUCERE ÎN MEDICINA CLINICĂ

Bl LA NGE

Gary D. Hammer Stephen J. McPhee

o carte medicală LANGE

Fiziopatologia bolii:

O introducere

la Medicina Clinica

Ediția a opta

Editat de

Gary D. Hammer, MD, PhD

Millie Schembechler profesor de cancer suprarenal

Director, Programul de Oncologie Endocrină

Centrul de Cancer Rogel

Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan

Stephen J. McPhee, MD

profesor de medicină, emerit

Secţia de Medicină Internă Generală

Departamentul de Medicină

Universitatea din California, San Francisco

San Francisco, California

Eu Graw

Deal

Educaţie

New York Chicago San Francisco Atena Londra Madrid
Mexico City Milano New Delhi Singapore Sydney Toronto

Copyright © 2019 de către McGraw-Hill Education. Toate drepturile rezervate. Cu excepţia cazurilor permise de Legea drepturilor de autor din Statele Unite din 1976, nicio parte a acestei publicaţii nu poate fi reprodusă sau distribuită sub nicio formă sau prin orice mijloc, sau stocată într-o bază de date sau într-un sistem de recuperare, fără permisiunea prealabilă scrisă a editorului.

ISBN: 978-1-26-002651-1

MHID: 1-26-002651-5

Materialul din această carte electronică apare şi în versiunea tipărită a acestui titlu: ISBN: 978-1-26-002650-4, MHID: 1-26-002650-7.

Conversie de cărţi electronice prin codMantra

Versiunea 1.0

Toate mărcile comerciale sunt mărci comerciale ale proprietarilor respectivi. În loc să punem un simbol de marcă comercială după fiecare apariţie a unui nume de marcă comercială, folosim nume numai într-un mod editorial şi în beneficiul proprietarului mărcii comerciale, fără intenţia de a încălca marca comercială. Acolo unde astfel de denumiri apar în această carte, ele au fost tipărite cu majuscule iniţiale.

Cărţile electronice McGraw-Hill Education sunt disponibile la reduceri de cantităţi speciale pentru a fi utilizate ca prime şi promoţii de vânzări sau pentru a fi utilizate în programe de formare corporativă. Pentru a contacta un reprezentant, vă rugăm să vizitaţi pagina Contactaţi-ne la www.mhprofessional.com.

Observa

Medicina este o ştiinţă în continuă schimbare. Pe măsură ce cercetarea nouă şi experienţa clinică ne extind cunoştinţele, sunt necesare schimbări în tratamentul şi terapia medicamentoasă. Autorii şi editorul acestei lucrări au verificat cu surse considerate a fi de încredere în eforturile lor de a oferi informaţii complete şi, în general, în conformitate cu standardele acceptate la momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea erorilor umane sau a schimbărilor în ştiinţe medicale, nici autorii, nici editorul şi nicio altă parte care a fost implicată în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu garantează că informaţiile conţinute aici sunt corecte sau complete din toate punctele de vedere şi îşi declină orice responsabilitate pentru orice erori sau omisiuni sau pentru rezultatele obţinute din utilizarea informaţiilor conţinute în această lucrare. Cititorii sunt încurajaţi să confirme informaţiile conţinute aici cu alte surse. De exemplu şi în special, cititorii sunt sfătuiţi să verifice fişa cu informaţii despre produs inclusă în ambalajul fiecărui medicament pe care intenţionează să-l administreze pentru a fi siguri că informaţiile conţinute în această lucrare sunt corecte şi că nu s-au făcut modificări în doza recomandată sau în contraindicaţiile de administrare. Această recomandare este de o importanţă deosebită în legătură cu medicamentele noi sau utilizate rar.

TERMENI DE UTILIZARE

Aceasta este o lucrare protejată prin drepturi de autor, iar McGraw-Hill Education şi licenţiatorii săi îşi rezervă toate drepturile asupra şi asupra lucrării. Utilizarea acestei lucrări este supusă acestor termeni. Cu excepţia cazurilor permise de Legea privind drepturile de autor din 1976 şi dreptul de a stoca şi prelua o copie a lucrării, nu puteţi decompila, dezasambla, face inginerie inversă, reproduce, modifica, crea lucrări derivate bazate pe, transmite, distribui, disemina, vinde, publica sau sublicenţă lucrarea sau orice parte a acesteia fără acordul prealabil al McGraw-Hill Education. Puteţi folosi lucrarea

pentru uz personal şi necomercial; orice altă utilizare a lucrării este strict interzisă. Dreptul dumneavoastră de a utiliza lucrarea poate fi reziliat dacă nu respectaţi aceşti termeni.

LUCRAREA ESTE OFERITĂ „CA ASA". McGRAW-HILL EDUCATION ŞI LICENȚIATORII SĂI NU OFERĂ GARANȚII CU PRIVIRE LA PRECURITATEA, ADECVENȚIA SAU COMPLETITUDINEA SAU REZULTATELE DE OBȚINUT DIN UTILIZAREA LUCRĂRII, INCLUSIV ORICE INFORMAȚIE CARE POATE FI ACCESAT PRIN ALTĂ LEGĂTURA LUCRĂRII, ŞI EXCLUSIAȚI ŞI EXCLUSIAȚI. ORICE GARANȚIE, EXPRESĂ SAU IMPLICITĂ, INCLUSIV, DAR FĂRĂ LIMITAȚII LA GARANȚII IMPLICITE DE VANTABILITATE SAU ADECVARE PENTRU UN ANUMIT SCOP. McGraw-Hill Education şi licenţiatorii săi nu garantează şi nu garantează că funcţiile conţinute în lucrare vor îndeplini cerinţele dumneavoastră sau că funcţionarea acesteia va fi neîntreruptă sau fără erori. Nici McGraw-Hill Education şi nici licenţiatorii săi nu vor fi răspunzători faţă de dvs. sau de oricine altcineva pentru orice inexactitate, eroare sau omisiune, indiferent de cauză, în lucrare sau pentru orice daune rezultate din aceasta. McGraw-Hill Education nu are nicio responsabilitate pentru conţinutul oricărei informaţii accesate prin lucrare. În nicio circumstanţă McGraw-Hill Education şi/sau licenţiatorii săi nu vor fi răspunzători pentru orice daune indirecte, incidentale, speciale, punitive, consecvente sau similare care rezultă din utilizarea sau incapacitatea de a utiliza lucrarea, chiar dacă oricare dintre ei a fost informat cu privire la posibilitatea unor astfel de daune. Această limitare a răspunderii se va aplica oricărei revendicări sau cauze, indiferent dacă o astfel de revendicare sau cauză decurge dintr-un contract, delict sau altfel.

Cuprins

Autorii

Prefaţă

Introducere

Gary D. Hammer, MD, PhD, şi Stephen J. McPhee, MD

Boală Genetică

Shane C. Quinonez, MD, şi Gregory Barsh, MD, PhD

Tulburări ale sistemului imunitar

Jeffrey L. Kishiyama, MD, Jennifer J. Chang, MD şi Suzanne M. Donovan, MD, MPH

Boli Infecţioase

Christina T. Fiske, MD, MPH, & Karen C. Bloch, MD, MPH

Neoplazie

Mark M. Moasser, MD, & Weiyun Z. Ai, PhD, MD

Tulburări de sânge

J. Ben Davoren, MD, PhD, și Gerald Hsu, MD, PhD

Tulburări ale sistemului nervos

Vikram G. Shakkottai, MD, PhD, și Catherine Lomen-Hoerth MD, PhD

Boli ale pielii

Laura B. Pincus, MD, & Timothy H. McCalmont, MD

Boli pulmonare

Thomas H. Sisson, MD, Dru Claar, MD, Mark S. Chesnutt, MD și Thomas J. Prendergast, MD

Tulburări cardiovasculare: boli de inimă

Fred M. Kusumoto, MD, FACC

Tulburări cardiovasculare: boli vasculare

dr. Igor Mitrovic

Tulburări ale medulei suprarenale

Lauren Fishbein, MD, PhD, și Tobias Else, MD

Boli gastrointestinale

Jason C. Mills, MD, PhD, AGAF, & Matthew A. Ciorba, MD

Boala de ficat

Nizar A. Mukhtar, MD, & Mandana Khalili, MD, MAS

Tulburări ale pancreasului exocrin

Timothy L. Frankel, MD, & Christopher J. Sonnenday, MD, MHS

Boala Renală

Rachel L. Perlman, MD, și Michael Heung, MD, MS

Tulburări ale paratiroidelor și metabolismului calciului și fosforului

Dolores M. Shoback, MD

Tulburări ale pancreasului endocrin

Janet L. Funk, MD

Tulburări ale hipotalamusului și glandei pituitare

Tobias Else, MD, și Gary D. Hammer, MD, PhD

Boala tiroidiană

Nazanene H. Esfandiari, MD, & Stephen J. McPhee, MD

Tulburări ale cortexului suprarenal

Tobias Else, MD, și Gary D. Hammer, MD, PhD

Tulburări ale tractului reproducător feminin

Erika B. Johnston-MacAnanny, MD, Bansari G. Patel, MD și Robert N. Taylor, MD, PhD

Tulburări ale tractului reproducător masculin

Mikkel Fode, MD, PhD, Jens Sonksen, MD, PhD și Dana A. Ohl, MD

Boli reumatice inflamatorii

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD, Stuart M. Levine, MD, FACP și Erika Darrah, PhD

Răspunsuri la studiu de caz

Yeong S. Kwok, MD

Index

Autorii

Weiyun Z. Ai, PhD, MD

Profesor asistent clinic de medicină

Divizia de Hematologie/Oncologie

Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center Universitatea din California, San Francisco Scoala de Medicina San Francisco, California weiyun.ai@ucsf.edu

Neoplazie

Gregory Barsh, MD, PhD

Profesor de Genetică și Pediatrie, emerit

Școala de Medicină a Universităţii Stanford

Stanford, California gbarsh@stanford.edu

Boală Genetică

Karen C. Bloch, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină şi Politică de Sănătate

Divizia de Boli Infecţioase

Departamentul de Medicină

Şcoala de Medicină a Universităţii Vanderbilt

Nashville, Tennessee karen.bloch@vanderbilt.edu

Boli Infecţioase

Jennifer J. Chang, MD, AAHIVS

Fellow în Medicina HIV

Facultatea de Medicină David Geffen

la Universitatea din California, Los Angeles

Los Angeles, California

jenniferjwchang@gmail.com

Tulburări ale sistemului imunitar

Mark S. Chesnutt, MD

profesor de medicină

Medicină pulmonară şi critică Departamentul de medicină şi Dotter Departamentul de radiologie intervenţională Oregon Health & Science University Director, Critical Care

Sistemul de sănătate din VA Portland

Portland, Oregon chesnutm@ohsu.edu Boala pulmonară

Matthew A. Ciorba, MD

Profesor asociat de Medicină

Director, Programul de boli inflamatorii intestinale Divizia de Biologie şi Ştiinţe Biomedicale Divizia de Gastroenterologie

Şcoala de Medicină a Universităţii Washington St. Louis, Missouri mciorba@wustl.edu

Boli gastrointestinale

Dru Claar, MD

Ofițer de casă, Medicină internă (Pulmonară) Medicină pulmonară și de îngrijiri critice Spitale Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan dclaar@umich.edu Boala pulmonară

Erika Darrah, dr

Asistent universitar de Medicină

Divizia de Reumatologie Departamentul de Medicină Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, Maryland

edarrah 1 @j hmi.edu

Boli inflamatorii reumatice

J. Ben Davoren, MD, PhD

Profesor clinic de medicină

Șef asociat de personal, Informatică clinică

Centrul medical pentru afacerile veteranilor din San Francisco

Divizia de Hematologie/Oncologie

Departamentul de Medicină

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine

San Francisco, California ben.davoren@va.gov

Tulburări de sânge

Suzanne M. Donovan, MD, MPH

Profesor clinic de medicină

Divizia de Boli Infecțioase

Departamentul de Medicină

Facultatea de Medicină David Geffen

la Universitatea din California, Los Angeles sdonovanmd@gmail.com

Tulburări ale sistemului imunitar

Tobias Else, MD

Asistent universitar de Medicină Internă

Divizia de Metabolism, Endocrinologie şi Diabet

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan

telse@umich.edu

Tulburări ale medulei suprarenale, tulburări ale hipotalamusului şi glandei pituitare, tulburări ale cortexului suprarenal

Nazanene H. Esfandiari, MD

Profesor asociat de Medicină Internă

Divizia de Metabolism, Endocrinologie şi Diabet

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan

nazanene@umich.edu

Boala tiroidiană

Lauren Fishbein, MD, PhD

Asistent universitar de Medicină

Divizia de Endocrinologie, Metabolism şi Diabet

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Colorado

Aurora, Colorado lauren.fishbein@ucdenver. edu Tulburări ale medulei suprarenale

Christina T. Fiske, MD, MPH

Asistent universitar de Medicină

Divizia de Boli Infecţioase

Departamentul de Medicină

Şcoala de Medicină a Universităţii Vanderbilt

Nashville, Tennessee christina.fiske@vanderbilt.edu

Boli Infecţioase

Mikkel Fode, MD, PhD

Departamentul de Urologie

Spitalul Herlev & Gentofte

Universitatea din Copenhaga

Herlev, Danemarca mikkelfode@gmail.com Tulburări ale tractului reproducător masculin

Timothy L. Frankel, MD

profesor asistent de chirurgie

Departamentul de Chirurgie

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan timofran@med.umich.edu Tulburări ale pancreasului exocrin

Janet L. Funk, MD

profesor de medicină

Divizia de Endocrinologie

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Arizona

Tucson, Arizona jfunk@email.arizona.edu

Tulburări ale pancreasului endocrin

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD

profesor de medicină

Divizia de Reumatologie

Departamentul de Medicină

Şcoala de Medicină a Universităţii Johns Hopkins

Baltimore, Maryland

agelber@j hmi.edu

Boli inflamatorii reumatice

Gary D. Hammer, MD, PhD

Millie Schembechler profesor de cancer suprarenal

Director, Programul de Oncologie Endocrină

Centrul de Cancer Rogel

Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan

ghammer@umich.edu

Introducere, tulburări ale hipotalamusului și glandei pituitare, tulburări ale cortexului suprarenal

Michael Heung, MD, MS

Profesor asociat de Medicină Internă

Divizia de Nefrologie

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan mheung@umich.edu

Boala Renală

Gerald Hsu, MD, PhD

Profesor asistent clinic de medicină

Divizia de Hematologie/Oncologie

Departamentul de Medicină

Centrul medical pentru afacerile veteranilor din San Francisco

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine

San Francisco, California gerald.hsu@ucsf.edu

Tulburări de sânge

Erika B. Johnston-MacAnanny, MD

Medic curant

Centrul de fertilitate Shady Grove

Spitalul de femei 1602

Richmond, VA

Erika_Johnston2002@yahoo.com

Tulburări ale tractului reproducător feminin

Mandana Khalili, MD, MAS

profesor de medicină

Director de Hepatologie Clinică

Spitalul General Zuckerberg San Francisco

Departamentul de Medicină

Universitatea din California San Francisco Scoala de Medicina San Francisco, California

mandana.khalili@ucsf.edu

Boala de ficat

Jeffrey L. Kishiyama, MD

Profesor clinician asociat

Divizia de Alergie și Imunologie

Departamentul de Medicină

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine San Francisco, California

Tulburări ale sistemului imunitar

Fred M. Kusumoto, MD, FACC

profesor de medicină

Divizia Bolilor Cardiovasculare

Departamentul de Medicină

Clinica Mayo Jacksonville

Jacksonville, Florida

kusumoto.fred@mayo.edu

Tulburări cardiovasculare: boli de inimă

Yeong S. Kwok, MD

Asistent universitar clinic

Secţia de Medicină Internă Generală

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan ykwok@med.umich.edu

Studii de caz, Răspunsuri la studii de caz

Stuart M. Levine, MD, FACP

Preşedinte şi medic şef

Spitalul portuar MedStar

Senior Vice President

MedStar Health

Baltimore, Maryland stuart.m.levine@medstar.net Boli reumatice inflamatorii

Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD

Profesor de Neurologie

Centrul de Cercetare ALS la UCSF

Departamentul de Neurologie

Universitatea din California, San Francisco Scoala de Medicina San Francisco, California catherine.lomen-hoerth@ucsf.edu

Tulburări ale sistemului nervos

Timothy H. McCalmont, MD

Profesor de patologie, dermatologie şi medicină orală, departamente de patologie şi dermatologie, Universitatea din California, San Francisco

San Francisco, California tim.mccalmont@ucsf.edu Boli ale pielii

Stephen J. McPhee, MD

profesor de medicină, emerit

Secţia de Medicină Internă Generală

Departamentul de Medicină

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine San Francisco, California stephen.mcphee@ucsf.edu Introducere, Boala tiroidiană

Jason C. Mills, MD, PhD, AGAF

profesor de medicină

Divizia de Gastroenterologie

Departamente de Medicină, Patologie şi Imunologie, Biologie de dezvoltare

Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington

Louis, Missouri jmills@wustl.edu Boli gastrointestinale

Igor Mitrovic, MD

Catedră dotată Jack şi DeLoris Lange în fiziologia sistemelor I profesor de fiziologie

Departamentul de Fiziologie

Universitatea din California, San Francisco Scoala de Medicina San Francisco, California igor.mitrovic@ucsf.edu

Tulburări cardiovasculare: boli vasculare

Mark M. Moasser, MD

profesor de medicină

Divizia de Hematologie/Oncologie

Departamentul de Medicină

Centrul cuprinzător de cancer al familiei Helen Diller

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine

San Francisco, California mark.moasser@ucsf.edu

Neoplazie

Nizar A. Mukhtar, MD

Hepatolog transplant

Director, Consiliul pentru tumori hepatice

Centrul hepatic şi programul de transplant de organe

Centrul medical suedez

Seattle, Washington nizar.mukhtar@swedish.org Boala hepatică

Dana A. Ohl, MD

Profesor de Urologie

Şef, Divizia de Andrologie şi Sănătate Urologică

Departamentul de Urologie

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan daohl@umich.edu Tulburări ale tractului reproducător masculin

Bansari G. Patel, MD

Asistent universitar de Obstetrică şi Ginecologie-Medicina Reproductivă

Secţia Obstetrică şi Ginecologie-Medicina Reproducerii

Centrul medical baptist Wake Forest

Facultatea de Medicină a Universităţii Wake Forest

Winston-Salem, Carolina de Nord bgpatel@wakehealth.edu

Tulburări ale tractului reproducător feminin

Rachel L. Perlman, MD

Profesor asociat de Medicină Internă

Divizia de Nefrologie

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan rperlman@umich.edu

Boala Renală

Laura B. Pincus, MD

Profesor asociat de dermatologie

Departamentele de Dermatopatologie şi Patologia Orală

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine

San Francisco, California laura.pincus@ucsf.edu Boli ale pielii

Thomas J. Prendergast, MD

profesor de medicină

Șef Secție, Medicină Pulmonară și Îngrijire Critică

Centrul medical pentru afacerile veteranilor din Portland

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon thomas.prendergast@va.gov

Boli pulmonare

Shane C. Quinonez, MD

Asistent Clinic de Pediatrie și Genetică Medicală

Co-director, Laboratorul de biochimice, Genetica medicală din Michigan

Laborator

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan squinon@med.umich.edu

Boală Genetică

Vikram G. Shakkottai, MD, PhD

Profesor asociat de Neurologie și Fiziologie Moleculară și Integrativă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan vikramsh@umich.edu

Tulburări ale sistemului nervos

Dolores M. Shoback, MD

profesor de medicină

Unitatea de Cercetare Endocrină

Centrul medical pentru afacerile veteranilor din San Francisco

Departamentul de Medicină

Universitatea din California, San Francisco School of Medicine

San Francisco, California dolores.shoback@ucsf.edu

Tulburări ale paratiroidelor și metabolismului calciului și fosforului

Thomas H. Sisson, MD

Profesor de medicină pulmonară și de îngrijiri critice

Departamentul de Medicină Internă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan tsisson@med.umich.edu Boala pulmonară

Jens Sonksen, MD, PhD

Profesor de Urologie

Departamentul de Urologie

Spitalul Herlev & Gentofte

Universitatea din Copenhaga

Herlev, Danemarca jens@sonksen.dk

Tulburări ale tractului reproducător masculin

Christopher J. Sonnenday, MD, MHS

Profesor asociat de Chirurgie

Departamentul de Chirurgie

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Michigan

Ann Arbor, Michigan csonnend@umich.edu

Tulburări ale pancreasului exocrin

Robert N. Taylor, MD, PhD

Profesor, Endocrinologie Reproductivă și Infertilitate Departamentul de Obstetrică și Ginecologie Universitatea din Utah Școala de Medicină Salt Lake City, Utah rob.taylor@hsc.utah.edu

Tulburări ale tractului reproducător feminin

Sunny Wang, MD

Profesor asistent clinic de medicină

Divizia de Hematologie/Oncologie

Universitatea din California

Centrul medical din San Francisco VA

San Francisco, California sunny.wang@ucsf.edu Tulburări de sânge

Prefaţă

Scop şi audienţă

Scopul Fiziopatologia bolii: o introducere în medicina clinică, aşa cum este subliniat în capitolul introductiv (Capitolul 1), este de a introduce studenţii în medicina clinică prin revizuirea bazei patofiziologice a simptomelor şi semnelor diferitelor boli comune.

Cartea s-a dovedit utilă ca text atât pentru cursurile de Fiziopatologie, cât şi pentru Introducere în Medicină Clinică din şcolile de medicină şi a fost populară în cursuri similare din şcolile de asistenţă medicală, programele de formare a asistenţilor medici şi alte programe de sănătate conexe. Este valoros pentru studenţi la începutul anilor de şcoală medicală, subliniind relevanţa clinică a cursurilor lor de ştiinţe de bază şi în pregătirea pentru examenele lor USMLE Pasul 1. Cartea este, de asemenea, utilă studenţilor care îşi desfăşoară activitatea în medicină internă şi chirurgie şi pentru a găzdui ofiţerii ca un rezumat actualizat al fiziologiei relevante şi o sursă de referinţe cheie. Practicienii (atât medicii internişti generali, cât şi specialiştii care oferă îngrijiri generaliste) îl vor găsi benefic ca text de reîmprospătare, conceput pentru a-şi actualiza cunoştinţele despre mecanismele care stau la baza a 132 de boli şi tulburări frecvent întâlnite. Asistentele, asistentele medicale, asistenţii medicali şi alţi practicieni aliaţi din domeniul sănătăţii au descoperit că formatul său concis şi domeniul de aplicare larg le facilitează înţelegerea acestor entităţi de bază ale bolii.

Fiziopatologia bolii a fost adoptată pe scară largă în Statele Unite, Canada şi Regatul Unit şi a fost tradusă în spaniolă, italiană, chineză, japoneză, greacă şi turcă. Atât textul, cât şi Întrebările şi răspunsurile din studiul de caz sunt, de asemenea, disponibile online la accessmedicine.mhmedical.com, versiunea online a numeroaselor manuale medicale ale McGraw-Hill (căutaţi în „Cărţi, Bibliotecă, Ştiinţe de bază" pentru „Fiziopatologie", enumerate alfabetic).

Caracteristici noi pentru această ediţie

În pregătirea acestei a opta ediţii, editorii şi autorii au revizuit întreaga carte. Au existat multe revizuiri ale textului care vizează actualizarea informaţiilor, îmbunătăţirea clarităţii şi eliminarea erorilor minore. Cu accent pe recenziile pertinente recente, referinţele au fost complet actualizate, la fel ca şi figurile şi tabelele. „Punctele de control", culegeri de întrebări de revizuire, continuă să apară pe parcursul capitolelor şi au fost revizuite.

Exemple de conţinut nou substanţial găsite în această a opta ediţie

Actualizare privind componentele şi fiziologia imunităţii normale

Cea mai recentă definiţie de caz de supraveghere pentru infecţia cu HIV

Explicarea conceptelor de imunitate înnăscută şi a modelelor moleculare asociate agenţilor patogeni

Capitolul complet revizuit despre neoplazie, incluzând 19 figuri noi şi 4 tabele noi

O nouă figură care ilustrează transportul şi reglarea fierului în enterocitul duodenal

Nou capitol secţiune despre urticarie (dermatită perivasculară)

Noua secţiune de capitol despre diferite forme de ataxie spinocerebeloasă

Clarificarea în text şi figuri a modificărilor regionale în distribuţia generală a ventilaţiei şi perfuziei, denumite nepotrivire \'/Q, inclusiv conceptele de spaţiu mort anatomic versus alveolar (ventilaţie irosită) şi şunt de la dreapta la stânga

Actualizare cu privire la factorii genetici implicaţi în riscul de astm, precum şi astmul alergic versus astmul nonalergic

Secţiune recent rescrisă despre fibroza pulmonară idiopatică ca boală pulmonară restrictivă (interstiţială) prototip

Revizuire extensivă a secţiunilor despre edem pulmonar, sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS) şi tromboembolismul venos pulmonar

Material extins pe paraganglioame

Cifre noi despre mecanismele care conduc la boala ficatului gras nonalcoolic şi la steatoza hepatică

Noul tabel care rezumă semnele de prognostic adverse în pancreatita acută derivate din clasificarea din 2012 a grupului de lucru pentru clasificarea pancreatitei acute, o revizuire a clasificării internaţionale de consens din Atlanta şi a definiţiilor pancreatitei acute

Tabel nou care rezumă sindroamele genetice asociate cu cancerul pancreatic

Tabel nou care rezumă prevalenţa diferitelor cauze ale renale în stadiu terminal

boala pentru beneficiarii Medicare din SUA în Sistemul de date renale din SUA din 2016

Diagramă revizuită care rezumă patogeneza bolilor osoase în boala cronică de rinichi

Informaţii actualizate despre hipercalcemia hipocalcurică familială, hipercalcemia malignă, hipocalcemia autosomal dominantă şi sindroamele de insuficienţă poliendocrină autoimună

Noul diagnostic al Asociaţiei Americane de Diabet şi clasificarea etiologică a diabetului zaharat

O figură nouă care ilustrează secvenţa de aminoacizi şi structura covalentă a proinsulinei umane

Noua diagramă schematică a eliberării de insulină stimulată de glucoză din celulele p pancreatice

O nouă figură care arată modul în care secreţiile celulelor insulare pancreatice de glucagon (din celule) şi insulină (din celulele p), care sunt reglate reciproc de glucoză, joacă un rol cheie în menţinerea homeostaziei glucozei

Diagramă care demonstrează etapele dezvoltării diabetului zaharat de tip 1 cu apariţia autoanticorpilor celulei p, urmate de disglicemie, insulinopenie şi apoi hiperglicemie sinceră

Revizuirea mecanismelor celor mai noi clase de agenţi farmacologici aprobaţi pentru diabetul zaharat de tip 2

O nouă figură care ilustrează factorii de risc cardiovascular modificabili la persoanele cu diabet zaharat

O nouă figură care ilustrează controlul homeostaziei energetice de către neuronii nucleului arcuat, atât neuroni stimulatori, cât şi neuroni inhibitori în ceea ce priveşte aportul alimentar

Informaţii actualizate despre biopsia prin aspiraţie cu ac fin a nodulilor tiroidieni

Actualizare despre tulburările tiroidiene în sarcină

Un nou desen schematic al secvenţei modificărilor care apar în unităţile secretoare alveolare şi sistemul de conducte ale sânului feminin înainte, în timpul şi după sarcină şi alăptare

Actualizarea indicatorilor de preeclampsie uşoară până la moderată versus severă

Încorporarea noului sistem de clasificare al Federaţiei Internaţionale de Ginecologie şi Obstetrică pentru patogeneza sângerării uterine anormale

Actualizare în patogenia şi fiziopatologia miopatiilor inflamatorii şi a artritei reumatoide

Secţiune nouă de capitol despre spondiloartropatii, inclusiv spondilita anchilozantă, artrita reactivă, artrita asociată bolii inflamatorii intestinale şi artrita psoriazică

Referinţe actualizate în tot textul, inclusiv articole din 2015, 2016 şi 2017

Citări de figuri revizuite şi actualizate în tot textul

Întrebări şi răspunsuri pentru studii de caz

Fiecare capitol se încheie cu o colecţie de studii de caz. Aceste probleme clinice oferă cititorilor posibilitatea de a-şi testa înţelegerea fiziopatologică a fiecărei entităţi clinice discutate şi de a-şi aplica cunoştinţele în situaţii clinice exemplare. În această a opta ediţie, Yeong S. Kwok, MD, de la Universitatea din Michigan, a adăugat încă 12 studii de caz cu întrebări, ducând numărul total la 132 sau câte unul pentru fiecare dintre entităţile clinice discutate în cele 24 de capitole ale cărţii. Noile subiecte ale studiului de caz includ:

Sindromul Down ca urmare a unei translocaţii robertsoniene echilibrate

Boala cronică granulomatoasă

Hipercalcemie malignă

Ataxie cerebeloasă

Urticarie

Colita ulcerativă

Diabet zaharat de tip 1

Hipotiroidismul subclinic

Hipertiroidismul subclinic

Amenoree cauzată de sindromul ovarului polichistic

Sângerare vaginală anormală ca urmare a cancerului endometrial

Spondiloartropatie ca urmare a spondilitei anchilozante

Ca şi înainte, analizele detaliate ale cazurilor apar în Capitolul 25: Răspunsuri la studii de caz. Acolo, dr. Kwok a actualizat Răspunsurile la cele 120 de întrebări existente pentru studii de caz pentru a reflecta modificările făcute de autorii capitolelor în revizuirile lor şi a adăugat răspunsuri la întrebări pentru cele 12 noi studii de caz.

Schimbări în autori

Odată cu această a opta ediţie, paternitatea multor capitole a evoluat şi a făcut tranziţia – acest lucru nu ar trebui să fie surprinzător, având în vedere multiplele ediţii ale cărţii de când a fost publicată pentru prima dată în 1992 şi având în vedere tranziţia în locaţia editorului principal al cărţii de la Universitatea din California, San Francisco (Stephen J. McPhee, MD), la Universitatea din Michigan (Gary Hammer, MD, PhD). Editorii doresc să urmeze următorii colaboratori noi care se alătură autorilor cărţii şi să mulţumească următorilor colaboratori din trecut care părăsesc cartea:

Shane C. Quinonez, MD, de la Universitatea din Michigan, a preluat revizuirea actuală a Capitolului 2, Boli genetice, de la Greg Barsh, MD, PhD, de la Universitatea Stanford; Dr. Barsh, care a fost autorul acestui capitol încă de la prima ediție a cărții, va continua ca coautor doar pentru această a opta ediție.

Jennifer J. Chang, MD, și Suzanne M. Donovan, MD, MPH, s-au alăturat lui Jeffrey L. Kishiyama, MD, în revizuirea Capitolului 3, Tulburări ale sistemului imunitar. Din păcate, Dr. Kishiyama a murit în timpul procesului final de producție pentru această ediție; vă rugăm să vedeți In Memoriam de mai jos

Christina T. Fiske, MD, MPH, de la Universitatea Vanderbilt, sa alăturat lui Karen C. Bloch, MD, MPH, în revizuirea Capitolului 4, Boli infecțioase

Weiyun Z. Ai, PhD, MD, de la UCSF, l-a asistat pe autorul capitolului Mark M. Moasser, MD, prin revizuirea secțiunii privind tulburările hematologice din Capitolul 5, Neoplazie

J. Ben Davoren, MD, PhD, de la UCSF, a înlocuit Sunny Wang, MD, cu

Gerald Hsu, MD, PhD, ca coautor al Capitolului 6, Tulburări de sânge; am dori să mulțumim Dr. Wang pentru revizuirile ei pentru edițiile a șasea și a șaptea

Vikram G. Shakkottai, MD, PhD, de la Universitatea din Michigan, a preluat revizuirea actuală a Capitolului 7, Tulburări ale sistemului nervos, de la Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD, de la UCSF; Dr. Lomen-Hoerth va continua doar o dată în calitate de coautor pentru această a opta ediție

Laura B. Pincus, MD, de la UCSF, a înlocuit-o pe Melissa M. Meier, MD, ca coautor, cu Timothy H. McCalmont, MD, din capitolul 8, Bolile pielii; am dori să-i mulțumim Dr. Meier pentru revizuirile ei pentru ediția a șaptea

Thomas H. Sisson, MD, și Dru Claar, MD, de la Universitatea din Michigan, au preluat revizuirea actuală a Capitolului 9, Boli pulmonare, de la Mark S. Chesnutt, MD și Thomas J. Prendergast, MD, de la Universitatea de Sănătate și Științe din Oregon; Dr. Chesnutt și Prendergast vor continua ca coautori doar pentru această a opta ediție. Dorim să-i mulțumim dr. Prendergast pentru rolul său în coautarea capitolului original din prima ediție a cărții și pentru revizuirile sale pentru următoarele șapte ediții, și dr. Chesnutt pentru asistența sa cu edițiile a șaptea și a opta.

Lauren Fishbein, MD, PhD, de la Universitatea din Colorado, este acum coautor al capitolului 12, Tulburări ale medulei suprarenale, cu Tobias Else, MD, de la Universitatea din Michigan; după ediția a șasea și a șaptea, Gary Hammer,

MD, PhD, sa „retras” acum din coauthorship al acestui capitol

Matthew A. Ciorba, MD, de la Universitatea Washington din St. Louis, sa alăturat acum colegului său Jason C. Mills, MD, PhD, ca coautor al capitolului 13, Bolile gastrointestinale;

suntem recunoscători pentru contribuţiile anterioare ale lui Thaddeus S. Stappenbeck, MD, PhD, la revizuirea sa pentru ediţiile a şasea şi a şaptea

Mandana Khalili, MD, MAS, de la UCSF, lucrează acum cu Nizar A. Mukhtar, MD, de la Centrul Medical Suedez din Seattle, pentru a produce revizuirea actuală a Capitolului 14, Bolile de ficat; suntem recunoscători lui Blaire Burman, MD, de la UCSF pentru asistenţă cu revizuirea ediţiei a şaptea

Timothy L. Frankel, MD, sa alăturat acum colegului său de la Universitatea din Michigan, Christopher J. Sonnenday, MD, MHS, pentru a produce revizuirea actuală a Capitolului 15, Tulburări ale pancreasului exocrin

Joachim H. Ix, MD, s-a „retras" acum din coauthorship al Capitolului 16, Boli renale, care este acum coautor de Rachel Leah Pearlman, MD, şi Michael Heung, MD, MS; îi mulţumim Dr. Ix pentru revizuirile sale în ediţiile a cincea, a şasea şi a şaptea

Deborah E. Sellmeyer, MD, sa „retras" acum din coauthorship cu Dolores M. Shoback, MD, din capitolul 17, Disorders of the Parathyroids & Calcium and Phosphorus Metabolism; îi mulţumim Dr. Sellmeyer pentru contribuţiile sale la ediţiile a cincea, a şasea şi a şaptea

Nazanene H. Esfandiari, MD, de la Universitatea din Michigan, l-a înlocuit pe Douglas C. Bauer, MD, de la UCSF, ca coautor, cu Stephen J. McPhee, MD, al capitolului 20, Boala tiroidiană; Îi mulţumim Dr. Bauer pentru revizuirile sale pentru ediţiile a doua până la a şaptea şi observăm că Dr. McPhee, care a fost autorul sau coautor al acestui capitol pentru cele şapte ediţii anterioare, va continua ca coautor doar pentru această a opta ediţie

Bansari G. Patel, MD, de la Universitatea Wake Forest, se alătură acum Erika B. Johnston-MacAnanny, MD, acum în Richmond, VA, şi Robert N. Taylor, MD, PhD, acum la Universitatea din Utah, ca coautor al Capitolului 22: Disorders of the Female Reproductive Tract

Mikkel Fode, MD, PhD, şi Jens Sonksen, MD, PhD, de la Spitalul Herlev & Gentofte al Universităţii din Copenhaga din Herlev, Danemarca, şi Dana A. Ohl, MD, de la Universitatea din Michigan, şi-au asumat drept de autor capitolul 23, Tulburări ale tractului reproductiv masculin; după şapte ediţii, Stephen J. McPhee, MD, s-a „retras" din calitatea de autor sau coauthor al acestui capitol

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD, şi Stuart M. Levine, MD, li s-au alăturat un nou coautor, Erika Darrah, PhD, de la Universitatea Johns Hopkins, pentru capitolul 24, Bolile inflamatorii reumatice; autorii capitolelor şi editorii de manuale recunosc cu recunoştinţă contribuţiile intelectuale ale lui Antony Rosen, MB, ChB, BSc (Hons), la conţinutul acestui capitol din ediţiile a treia până la a şaptea ale cărţii

Cu aceste tranziţii, conţinutul a mai mult de două treimi din această a opta ediţie a beneficiat foarte mult de punctele de vedere şi contribuţiile noilor contribuitori (de exemplu, prin includerea a 36 de ilustraţii noi în designul şi aspectul atractiv al cărţii în patru culori).

În memorie: Jeffrey L. Kishiyama, MD

Suntem întristaţi să raportăm că, în urma transmiterii revizuirii capitolului 3, Tulburări ale sistemului imunitar, pentru cea de-a opta ediţie a Fiziopatologia bolii, autorul principal al acesteia, Jeffrey L. Kishiyama, MD, a murit.

Absolvent al Universităţii Stanford cu o diplomă în biologie şi economie, Dr. Kishiyama şi-a primit doctoratul de la Creighton University School of Medicine. Şi-a făcut rezidenţiatul de medicină internă la Universitatea Northwestern, după care a absolvit o bursă în alergie şi imunologie la Universitatea din California, San Francisco (UCSF). Ulterior, Dr. Kishiyama a petrecut mulţi ani în facultăţile UCSF şi ale Universităţii Stanford, unde a ocupat o varietate de posturi, inclusiv director al Laboratorului de Imunologie Clinică UCSF şi director al programului de instruire în Alergie şi Imunologie UCSF Stanford. Pe lângă poziţiile sale academice, dr. Kishiyama a menţinut o practică clinică activă, tratând pacienţi la Allergy Asthma Associates din California de Nord.

Jeff s-a alăturat pentru prima dată autorilor Patofiziologiei bolii ca coautor cu Richard Shames, MD, pentru ediţiile a treia şi a patra, publicate în 2000 şi 2003. După aceea, Jeff a continuat ca autor solo pentru a cincea ediţie în 2006, a şasea ediţie în 2010 şi pentru a şaptea ediţia a şaptea, a şaptea ediţia recruită. coautori Jennifer J. Chang, MD, Fellow in HIV Medicine, si Suzanne M. Donovan, MD, MPH, profesor clinic de Medicina, Divizia de Boli Infectioase, de la Scoala de Medicina UCLA.

Jeff a contribuit excelent la Fiziopatologie, ajutând la înţelesul domeniul din ce în ce mai complex al imunologiei. De-a lungul anilor, cititorii noştri, în special cititorii noştri studenţi, au fost foarte recunoscători pentru darul său în acest sens. Ca un mic exemplu, Jeff a mai mult decât triplat dimensiunea tabelului introductiv de acronime şi abrevieri utilizate atât în capitolul 3, cât şi în întreaga carte.

Ne va fi foarte dor să-l avem pe Jeff ca colaborator remarcabil (şi oportun!) la minunata noastră carte.

Odată cu publicarea acestei a opta ediţii, editorii doresc să mulţumească în mod deosebit, nu numai colaboratorilor vechi şi noi, ci şi studenţilor şi colegilor care au oferit comentarii şi critici utile pentru fiecare dintre ediţiile anterioare. Autorii şi editorii continuă să primească comentarii şi recomandări pentru ediţiile viitoare, în scris sau prin e-mail. Adresele instituţionale şi de e-mail ale editorilor şi autorilor sunt date în secţiunea Autori.

Gary D. Hammer, MD, PhD Ann Arbor, Michigan

Stephen J. McPhee, MD San Francisco, California

CAPITOL

1

Introducere

Gary D. Hammer, MD, PhD, şi Stephen J. McPhee, MD

Un om nu poate deveni un chirurg competent fără cunoaşterea deplină a anatomiei şi fiziologiei umane, iar medicul fără fiziologie şi chimie se zbate într-un mod fără scop, niciodată capabil să obţină vreo concepţie exactă a bolii, practicând un fel de farmacie popgun, lovind acum boala şi iar pacientul, el însuşi neştiind care.

Sir William Osler (1849-1919)

Osler exprimă deosebit de bine relaţia dintre ştiinţele de bază şi medicina clinică în aforismul citat mai sus. Într-adevăr, încă din Evul Mediu, medicii înţelepţi şi alţii preocupaţi de bolnavi şi de îngrijirea lor au realizat că majoritatea bolilor umane pot fi înţelese într-un sens real ca fiziologie dezordonată (patofiziologie). Ceva (de exemplu, o mutaţie [varianta patogenă] într-o genă sau invazia de către un organism bacterian) declanşează o boală, iar organismul reacţionează cu răspunsuri moleculare, celulare şi sistemice care sunt simptomele şi semnele bolii. Prin urmare, odată cu cunoaşterea corespunzătoare a structurii şi funcţiei normale a corpului şi a modalităţilor în care acestea pot deveni dezordonate, vine abilitatea de a înţelege boala şi de a proiecta un tratament raţional şi eficient. În plus, desigur, relaţia dintre fiziopatologie şi boală este o stradă cu două sensuri. Bolile pot fi privite ca „experimente ale naturii" care pot descoperi mecanisme fiziologice necunoscute sau neapreciate anterior, iar investigarea acestor mecanisme fiziologice la indivizi normali avansează cunoştinţele noastre biomedicale fundamentale. Prin urmare, este important ca elevii să înţeleagă structura şi funcţia normală şi cum pot deveni dezordonaţi şi să aplice aceste cunoştinţe la boli.

Scopul acestei cărţi este de a oferi studenţilor o introducere în medicina clinică prin studiul bolilor ca manifestări ale fiziopatologiei.

Autorii (toţi experţii în domeniile lor respective) au oferit o scurtă trecere în revistă a structurii şi funcţiei normale relevante a fiecărui sistem din organism, urmată de o descriere a mecanismelor patofiziologice care stau la baza mai multor boli comune legate de acel sistem. Cu această abordare vine o explicaţie a simptomelor şi semnelor fiecărei stări de boală şi un cadru esenţial pentru stăpânirea ulterioară de către student a strategiilor de tratament. Mai multe domenii care nu sunt limitate la un singur sistem corporal sunt, de asemenea, acoperite (de exemplu, neoplazie şi boli infecţioase), dar aceeaşi abordare este utilizată şi în aceste cazuri. În cea mai mare parte, diagnosticul şi tratamentul nu sunt acoperite aici, ci sunt lăsate pentru studii şi manuale mai detaliate, cum ar fi Diagnostic şi tratament medical actual actualizat anual. Nu se încearcă aici să fie cuprinzător sau complet; secţiunea de fiziopatologie a fiecărui capitol discută una până la cinci entităţi clinice relevante, bazate fie pe frecvenţa lor (de exemplu, boala coronariană şi hipertensiune arterială), fie pe importanţa lor pentru înţelegerea modului în care sistemele fiziologice pot deveni dezordonate (de exemplu, retard mintal X fragil sau feocromocitom). Scopul este de a introduce studenţii bolile ca manifestări ale tulburărilor de funcţionare şi de a-i începe să se gândească la simptomele şi semnele aferente în ceea ce priveşte baza lor fiziopatologică.

Aceasta este cea de-a opta ediție a acestui manual de științe de bază, publicată pentru prima dată în 1992. A crescut de la 20 la 25 de capitole, numărul de entități clinice discutate crescând și numărul de probleme ale studiilor de caz crescând treptat de la 38 la debutul în ediția a treia, la 89 în edițiile a patra și a cincea, la 111 în ediția a patra și a cincea, la 111, la a șapte, la a șaptea și la a șasea, la a șaptea, la a șaptea și la a șasea și acum. 132 în această a opta ediție. În plus, paternitatea capitolelor a trecut treptat, cu 18 autori sau coautori noi doar în această a opta ediție (comparativ cu ediția a șaptea). În cele din urmă, odată cu extinderea rapidă a înțelegerii noastre a originii genetice și genomice a multor entități fiziopatologice, cantitatea de conținut dedicată acestui mecanism special de boală a crescut foarte mult. În această nouă ediție, de exemplu, un Tabel 15-9 revizuit oferă o listă mult mai lungă a sindroamelor genetice asociate cu cancerul pancreatic. Iar un Capitol 5 recent rescris oferă o explicație detaliată a originilor genetice și genomice ale tulburărilor neoplazice, inclusiv mai multe tipuri de neoplasme epiteliale (carcinoame); neoplasme mezenchimale, neuroendocrine și cu celule germinale (tumori neuroendocrine, cancere cu celule germinale testiculare și sarcoame); și neoplasme hematologice (limfoame și leucemii acute și cronice).

CAPITOL

2

Boală Genetică

Shane C. Quinonez, MD, și Gregory Barsh, MD, PhD

Mecanismele de disfuncție celulară și tisulară în bolile genetice sunt la fel de variate ca și organele pe care le afectează. Într-o oarecare măsură, aceste mecanisme sunt similare cu cele care apar în tulburările neereditare. De exemplu, o fractură care rezultă din scăderea densității osoase în osteoporoză se vindecă în același mod ca una cauzată de o genă de colagen defectuoasă în osteogeneza imperfectă, iar răspunsul la ateroscleroza coronariană la majoritatea indivizilor nu depinde de faptul dacă aceștia au moștenit un receptor defect al lipoproteinei cu densitate joasă (LDL). Astfel, principiile patofiziologice care disting boala genetică se concentrează nu atât pe sistemul de organe afectat, cât pe mecanismele modificărilor genetice și genomice, moștenirii și căilor moleculare de la genotip la fenotip.

Acest capitol începe cu o discuție despre terminologia folosită pentru a descrie afecțiunile moștenite, prevalența bolilor genetice și câteva principii și considerații majore în genetica medicală. Termenii importanți și cuvintele cheie utilizate pe parcursul capitolului sunt definiți în Tabelul 2-1.

TABELUL 2—1 Glosar de termeni și cuvinte cheie.

Substrat Un mecanism patogenetic în care deficienţa unei anumite enzime cauzează boală, deoarece substratul acelei enzime

acumularea se acumulează în ţesuturi sau sânge

Repetare triplet O secvenţă de trei nucleotide care se repetă în tandem de multe ori; adică (XYZ)n. Modificările în lungime ale unor astfel de tipuri simple de repetări (de asemenea dinucleotide şi tetranucleotide) apar mult mai frecvent decât majoritatea celorlalte tipuri de variante patogene; în plus, modificarea lungimii repetărilor trinucleotidelor este baza moleculară pentru diverse! tulburări ereditare.

Trisomie O situaţie anormală în care există trei, în loc de două, copii ale unui segment cromozomial sau cromozom per celulă.

Varianta A alterarea secvenţei genetice. O variantă poate fi clasificată în continuare folosind modificatori precum „patogen", „probabil patogen",

„semnificaţie incertă", „probabil benignă" şi „benignă". Utilizarea acestei nomenclaturi a înlocuit termenii folosiţi anterior „polimorfism" şi „mutaţie".

În continuare, se discută un grup de tulburări cauzate de variante patogene (denumite anterior „mutaţii") în genele de colagen (adică osteogeneza imperfectă). Deşi osteogeneza imperfectă este adesea considerată o singură entitate, diferite variante patogene şi diferite gene supuse modificării conduc la un spectru larg de fenotipuri clinice. Diferitele tipuri de osteogeneză imperfectă prezintă modele tipice de moştenire autozomal dominantă sau autozomal recesivă şi sunt, prin urmare, exemple de aşa-numitele condiţii mendeliane. Pentru a arăta modul în care factorii de mediu pot influenţa relaţia dintre genotip şi fenotip, se discută o altă afecţiune mendeliană, fenilcetonuria. Aceasta serveşte ca paradigmă pentru programele de screening pentru nou-născuţi şi pentru tratamentul bolilor genetice. S-a descoperit că mai multe afecţiuni genetice depind nu numai de gena moştenită, ci şi de fenotipul sau sexul părintelui. Ca exemplu de afecţiune care prezintă moştenire non-autozomală, este discutat sindromul de retard mintal asociat X fragil. Acest sindrom nu numai că este cea mai frecventă cauză moştenită a retardului mintal, dar ilustrează şi modul în care diferitele tipuri de variante patogene pot explica fenomenul perplex al anticipării genetice, în care severitatea unui sindrom mendelian pare să progreseze cu fiecare generaţie de moştenire. Un alt grup de tulburări care depind de fenotipul şi sexul părintelui este format din cele care afectează genomul mitocondrial. Ca exemple, sunt luate în considerare neuropatia optică ereditară Leber (LHON) şi epilepsia mioclonică cu fibre roşii zdrenţuite (MERRF). Acestea ilustrează principiile moştenirii mitocondriale şi patofiziologia acesteia. Aneuploidia este discutată ca fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale tulburărilor genetice umane care nu afectează structura ADN-ului, ci modifică conţinutul normal de cromozomi per celulă. Exemplul considerat, sindromul Down, a avut un impact major asupra medicinei reproductive şi asupra luării deciziilor în materie de reproducere şi serveşte la ilustrarea principiilor generale care se aplică multor afecţiuni aneuploide. În cele din urmă, acest capitol ia în considerare modul în care secvenţele şi secvenţierea genomului

îmbunătățesc înțelegerea noastră a fiziopatologiei pentru multe boli. Odată cu finalizarea adnotării genomului uman și a progreselor tehnologice care permit secvențierea rapidă și ieftină a genomurilor individuale, perspectivele sunt la îndemână pentru a identifica componentele genetice ale oricărui fenotip uman și pentru a oferi îngrijiri medicale cu adevărat personalizate.

ASPECTE FIZIOLOGICE UNICE ALE BOLILOR GENETICE

Deși fenotipurile bolilor genetice sunt diverse, cauzele lor nu sunt. Cauza principală a oricărei boli genetice este o modificare a secvenței sau a conținutului celular al ADN-ului, care în cele din urmă deranjează expresia genelor. Majoritatea bolilor genetice sunt cauzate de o alterare a secvenței ADN care modifică sinteza unui singur produs genetic. Cu toate acestea, unele boli genetice sunt cauzate de (1) rearanjamente structurale care au ca rezultat ștergerea sau duplicarea unui grup de gene strâns legate sau (2) anomalii în timpul mitozei sau meiozei care au ca rezultat un număr anormal de cromozomi per celulă. În majoritatea bolilor genetice, fiecare celulă dintr-un individ afectat poartă gena sau genele mutante, ca o consecință a moștenirii acesteia prin intermediul unui ovul mutant sau al spermatozoizilor (gamet). Cu toate acestea, mutația celulei gametice poate să fi apărut în timpul dezvoltării sale, caz în care celulele somatice ale părintelui nu poartă varianta și se spune că individul afectat are o „variantă de novo". În plus, unele variante pot apărea în timpul embriogenezei timpurii, caz în care țesuturile individului afectat conțin un amestec, sau mozaic, de celule anormale și normale. În funcție de momentul embriogenezei și de tipul de celule în care apare o nouă variantă, un individ poate prezenta alterarea în unele, dar nu în toate celulele germinale (mozaicism germinativ), în unele dar nu în toate celulele somatice (mozaic somatic) sau în ambele.

Este util să începeți cu o scurtă trecere în revistă a termenilor care sunt utilizați în mod obișnuit în discutarea bolilor genetice cu pacienții și familiile acestora. Deși genele au fost recunoscute și studiate cu mult înainte ca structura ADN-ului să fie cunoscută, a devenit obișnuit să se considere o genă ca pe o porțiune scurtă de ADN, de obicei, dar nu întotdeauna, cu lungimea mai mică de 100.000 de perechi de baze (bp), care codifică un produs (de obicei proteină) responsabil pentru o funcție în interiorul celulei. Lungimea ADN-ului este de obicei măsurată în perechi de baze, perechi de kilobaze (kb) sau perechi de megabaze (Mb); cromozomii variază în lungime de la aproximativ 46 Mb la 245 Mb. Locul este locul în care o anumită genă se află pe cromozomul său. Secvența de ADN a unei gene are aproape întotdeauna diferențe ușoare în comparație între mulți indivizi neînrudiți dintr-o populație. Aceste versiuni variante ale unei gene sunt denumite alele diferite ale acelei gene. O variantă genetică apare printr-un eveniment biochimic, cum ar fi o schimbare, ștergere sau inserție de nucleotide care a produs o nouă alelă. Termenii istorici „polimorfism" și „mutație" sunt rar folosiți în discursul științific și clinic actual. Un „polimorfism" a fost definit ca o variantă benignă atunci când a prezentat o frecvență a populației mai mare de 1% în secvența ADN și nu a contribuit la manifestarea bolii. O „mutație" a fost definită ca o modificare patogenă a secvenței ADN care a contribuit la manifestarea bolii. Termenul „variantă" este acum termenul recomandat pentru a defini o

modificare a secvenţei ADN din norma populaţiei şi este folosit cu următorii modificatori: „patogen”, „probabil patogen”, „semnificaţie incertă”, „probabil benign” şi „benign”. Multe modificări ale secvenţei de ADN a unei gene, cum ar fi cele din introni sau la a treia poziţie „balanţoasă” a codonilor pentru anumiţi aminoacizi, nu afectează structura sau expresia produsului genic; prin urmare, deşi toate variantele au ca rezultat un fenotip biochimic sau biologic molecular (adică, o modificare a ADN-ului), doar unele dintre ele au ca rezultat un fenotip anormal clinic.

La nivel molecular, secvenţele variante sunt de obicei detectate prin evaluarea de laborator (secvenţierea ADN) şi sunt denumite o variantă unică de nucleotidă (SNV) dacă a avut loc o schimbare a unei singure perechi de baze. La nivel clinic, alelele variante sunt recunoscute prin efectul lor asupra unui fenotip precum tipul antigenului leucocitar uman (HLA) sau culoarea părului. Două copii sau alele ale fiecărei gene autosomale (adică gene de pe cromozomii 1-22) sunt prezente pe celulă. Indivizii care poartă copii identice sunt homozigoţi, în timp ce indivizii ale căror două copii diferă unul de celălalt sunt heterozigoţi. Aceşti termeni — „homozigot” şi „heterozigot” — se pot aplica secvenţei ADN, produsului proteic sau fenotipului clinic. Cu alte cuvinte, un individ poate fi heterozigot pentru un polimorfism de un singur nucleotide (SNP) care nu modifică produsul proteic, heterozigot pentru o deleţie care provoacă o boală genetică sau heterozigot pentru o modificare a secvenţei ADN care provoacă o modificare a structurii proteinei, dar nu provoacă boala.

Această discuţie ajută la ilustrarea utilizării cuvântului fenotip, care se referă pur şi simplu la orice caracteristică care poate fi măsurată, tipul de măsurare depinzând de caracteristică. Culoarea şi înălţimea părului sunt fenotipuri uşor evidente pentru un observator ocazional care nu sunt în mod evident asociate cu boala; diabetul şi boala coronariană sunt fenotipuri de boală care necesită de obicei investigaţii clinice pentru a fi recunoscute; şi polimorfismele de lungime a fragmentelor de restricţie (RFLP), polimorfismele de lungime a secvenţei simple (SSLP) şi SNP-urile sunt fenotipuri biologice moleculare care pot fi detectate numai cu un test de laborator.

PENETRANŢĂ ŞI EXPRESIVITATE

Unul dintre cele mai importante principii ale geneticii umane este că doi indivizi cu aceeaşi genă mutantă pot avea fenotipuri diferite. De exemplu, în starea genetică a osteogenezei imperfecte de tip I, pot apărea pedigree în care există atât un bunic afectat fenotipic, cât şi un nepot afectat, chiar dacă părintele purtător obligat al nepotului cu varianta genetică identică este asimptomatic (Figura 2-1). Având în vedere un set de criterii definite, expresia fenotipică a stării la indivizii despre care se ştie că poartă gena variantă patogenă este descrisă ca penetranţă. Cu alte cuvinte, dacă 7 din 10 indivizi mai în vârstă de 40 de ani cu mutaţia osteogeneză imperfectă de tip I au o scanare a densităţii osoase anormale, se spune că afecţiunea este penetrantă în proporţie de 70% după acest criteriu. Penetranţa poate varia atât în funcţie de vârstă, cât şi în funcţie de setul de criterii utilizate; de exemplu, osteogeneza imperfectă de tip I poate fi penetrantă în proporţie de 90% la vârsta de 40 de ani, când concluzia se bazează pe o scanare a densităţii osoase în combinaţie cu teste de laborator pentru sinteza anormală de colagen. Penetranţa redusă, sau penetranţa

dependentă de vârstă, este o trăsătură comună a afecţiunilor moştenite dominant (vezi mai jos) care au adesea o fitness relativ ridicată (măsura în care indivizii care poartă o alelă modificată produc descendenţi în comparaţie cu indivizii care poartă o alela normală); Boala Huntington şi boala polichistică de rinichi sunt exemple de tulburări cu fitness scăzut. Condiţiile genetice care au ca rezultat un grad ridicat de letalitate embrionară au fitness scăzut.

FIGURA 2-1 Penetranţa şi expresivitatea în osteogeneza imperfectă de tip I. În această schemă

genealogic al stării autosomal dominante a osteogenezei imperfecte de tip I, aproape toţi indivizii afectaţi prezintă caracteristici fenotipice diferite, care variază ca severitate (expresivitate variabilă). După cum se arată, osteogeneza imperfectă de tip I este pe deplin penetrantă, deoarece fiecare individ care transmite varianta patogenă este afectat fenotipic într-o anumită măsură. Cu toate acestea, dacă statura mică uşoară la individul indicat cu săgeată ar fi fost considerată a fi o variantă normală, atunci condiţia ar fi fost nepenetrantă la acest individ. Astfel, în acest exemplu, judecăţile despre penetranţă sau nonpenetrantă depind de criteriile pentru statura normală şi anormală.

Aceeaşi genă modificată care dă naştere unui spectru de fenotipuri diferite este denumită expresivitate variabilă. De exemplu, sclera albastră şi statura mică pot fi singurele manifestări ale osteogenezei imperfecte de tip I la un anumit individ, în timp ce un frate care poartă mutaţia identică poate fi limitat la un scaun cu rotile ca urmare a fracturilor şi deformărilor multiple. Varianta patogenă este penetrantă la ambii indivizi, dar expresia ei este variabilă. Atât penetranţă redusă, cât şi expresivitate variabilă pot apărea la indivizii care poartă aceeaşi alele modificate; prin urmare, diferenţele fenotipice dintre aceşti indivizi trebuie să se datoreze efectelor altor gene „modificatoare", interacţiunilor mediului sau întâmplării.

MECANISME DE MUTAȚIE ȘI MODELE DE MOȘTENIRE

Variantele genetice pot fi caracterizate atât prin natura lor moleculară — ştergerea, inserţia, substituţia nucleotidelor — cât şi prin efectele lor asupra activităţii genelor (adică, fără efect [neutru sau silenţios], pierderea completă a funcţiei [varianta amorfă], pierderea parţială a funcţiei [varianta hipomorfă], câştigul funcţiei [varianta hipermorfă] sau dobândirea unei noi proprietăţi [neo]). Geneticienii care studiază organismele experimentale folosesc frecvent ştergeri specifice pentru a se asigura că o alelă modificată provoacă o pierdere a funcţiei, dar geneticienii umani se bazează pe studii biochimice sau culturi celulare pentru a evalua atât pierderile, cât şi câştigurile funcţiei. Variantele amorfice şi hipomorfe sunt probabil cele mai frecvente tipuri de variante patogene în boala genetică umană, deoarece există multe modalităţi de a interfera cu funcţia unei proteine.

Pentru genele autozomale, diferenţa fundamentală dintre moştenirea dominantă şi cea recesivă este că, cu moştenirea dominantă, starea bolii sau trăsătura fenotipică măsurată

este evidentă atunci când sunt prezente o copie a alelei modificate şi o copie a alelei normale. În cazul moştenirii recesive, două copii ale alelei modificate trebuie să fie prezente pentru ca starea sau trăsătura bolii să fie evidentă. Cu toate acestea, pentru genele care se află pe cromozomul X, situaţia este uşor diferită, deoarece femelele au doi cromozomi X, iar bărbaţii au doar unul. Moştenirea dominantă legată de X apare atunci când o copie a unei gene anormale cauzează fenotipul bolii (la bărbaţi şi femei); Moştenirea recesivă legată de X apare atunci când două copii ale unei gene anormale cauzează fenotipul bolii (la femei). Deoarece majoritatea variantelor patogene sunt amorfe sau hipomorfe, totuşi, o copie a unei alele anormale legate de X la bărbaţi nu este „echilibrată" cu o alela normală, aşa cum ar fi la femele; prin urmare, în moştenirea recesivă legată de X, o copie a unei alele anormale este suficientă pentru a produce un fenotip de boală la bărbaţi, o situaţie denumită hemizigozitate.

VARIANTE PATOGENE DE MOŞTENIRE RECESIVĂ ŞI PIERDERE A FUNCŢIILOR

Cele mai multe variante patogene recesive se datorează pierderii funcţiei produsului genetic, care poate apărea dintr-o varietate de cauze, inclusiv eşecul de a fi transcris sau tradus gena şi eşecul produsului genic tradus de a funcţiona corect. Există două principii generale de reţinut atunci când luaţi în considerare variantele cu pierdere a funcţiei. În primul rând, deoarece expresia din alela normală de obicei nu se modifică (adică, nu există compensare a dozei), expresia genei într-un purtător heterozigot al unei alele cu pierderea funcţiei este redusă la 50% din normal. În al doilea rând, pentru majoritatea căilor biochimice, o reducere cu 50% a concentraţiei de enzime nu este suficientă pentru a produce o stare de boală. Astfel, majoritatea bolilor care rezultă din deficienţe enzimatice precum fenilcetonuria (Tabelul 2-2) sunt moştenite în mod recesiv.

TABELUL 2—2 Fenotipul, moştenirea şi prevalenţa unor tulburări genetice selectate.

VARIANTE PATOGENE DOMINANTE ŞI PIERDERE A FUNCŢIILOR

Dacă 50% dintr-un anumit produs nu este suficient pentru ca celula sau ţesutul să funcţioneze normal, atunci o variantă de pierdere a funcţiei din această genă produce un fenotip moştenit dominant. Astfel de variante patogene apar adesea în proteinele structurale; un exemplu este osteogeneza imperfectă de tip I, care este analizată în detaliu mai târziu. Cele mai multe fenotipuri moştenite predominant sunt de fapt semidominante, ceea ce înseamnă că un individ care poartă două copii ale alelei anormale este afectat mai grav decât cineva care poartă o copie anormală şi una normală. Cu toate acestea, pentru majoritatea afecţiunilor moştenite predominant, indivizii homozigoţi pentru două variante patogene sunt rar observaţi. De exemplu, moştenirea acondroplaziei, cea mai frecventă cauză genetică de statură foarte mică, este de obicei descrisă ca fiind autosomal dominantă. Cu toate acestea, împerecherile rare între doi indivizi afectaţi au o probabilitate de 25% de a produce descendenţi cu două copii ale genei anormale. Aceasta are ca rezultat acondroplazia homozigotă, o afecţiune care este foarte severă şi de obicei fatală în perioada

perinatală; astfel, acondroplazia prezintă moştenire semidominntă. Boala Huntington, o boală neurologică moştenită predominant, este singura condiţie umană cunoscută în care fenotipul anormal homozigot este identic cu fenotipul anormal heterozigot (uneori denumit „adevărat dominant").

ACŢIUNEA GENELOR NEGATIVE DOMINANTE

Un tip special de mecanism patofiziologic, denumit dominant negativ, apare frecvent în bolile genetice umane care implică proteine care formează complexe oligomerice sau polimerice. În aceste tulburări, alela anormală dă naştere unei proteine structural anormale care interferează cu funcţia alelei normale. Reţineţi că orice leziune moleculară (adică, ştergere, nonsens, greşit sau splicing) poate produce o alele cu pierderea funcţiei. Cu toate acestea, numai leziunile moleculare care produc un produs proteic (adică, splicing, variante greşite sau nonsens) pot avea ca rezultat o alele negative dominante. Osteogeneza imperfectă de tip II, descrisă mai târziu, este un exemplu de variantă patogenă negativă dominantă.

Deşi termenii „dominant" şi „recesiv" sunt folosiţi ocazional pentru a descrie variante patogene specifice, o modificare a secvenţei ADN în sine nu poate fi, strict vorbind, dominantă sau recesivă. Termenii sunt în schimb corespunzători efectului unei variante patogene asupra unei anumite trăsături. Prin urmare, în caracterizarea unei anumite variante patogene ca fiind „recesivă", se face referire la efectul variantei asupra trăsăturii studiate.

RATA MUTAŢIILOR ŞI PREVALENŢA BOLII GENETICE

La nivelul secvenţei ADN, variantele de nucleotide (substituţii, inserţii mici sau deleţii mici) la oameni apar la o rată de aproximativ 2 x 108 per nucleotidă per generaţie umană sau 150 de noi variante per genom diploid. Cu toate acestea, doar aproximativ 5% din genomul uman codifică proteine, aşa că majoritatea variantelor noi nu au niciun efect. Cu toate acestea, cu aproximativ 23.000 de gene în genomul uman şi o rată estimată de mutaţie „per locus" dăunătoare de 10-5 per generaţie, şansa ca o nouă variantă dăunătoare să apară la orice individ este de aproximativ 20%. În plus, presupunând 10 miliarde de naşteri noi în ultimul mileniu, fiecare genă din genomul uman a suferit probabil mutaţii (într-un mod dăunător) de aproximativ 100.000 de ori diferite. Cu toate acestea, din punct de vedere clinic, doar aproximativ 6000 de tulburări cu o singură genă au fost recunoscute ca cauzează o boală umană. Luând în considerare posibilele explicaţii pentru această disparitate, pare probabil că variantele dăunătoare ale multor gene unice sunt letale foarte devreme în dezvoltare şi, prin urmare, nu apar clinic, în timp ce variantele dăunătoare ale altor gene nu provoacă un fenotip uşor de recunoscut. Frecvenţa globală a bolii atribuită defectelor genelor individuale (adică tulburări mendeliane) este de aproximativ 1% din populaţia generală.

Tabelul 2-2 enumeră simptomele şi semnele majore (fenotipuri), mecanismele genetice şi prevalenţa bolilor luate în considerare în acest capitol, precum şi a altor câteva. Cele mai

frecvente afecţiuni, cum ar fi neurofibromatoza, fibroza chistică şi sindromul de retard mintal asociat X fragil, vor fi întâlnite la un moment dat de majoritatea profesioniştilor din domeniul sănătăţii, indiferent de domeniul lor de interes. Alte afecţiuni, cum ar fi boala Huntington şi deficitul de adenozin deaminază, deşi de interes academic şi fiziopatologic, nu sunt susceptibile să fie văzute de majoritatea practicienilor.

Multe afecţiuni comune, cum ar fi ateroscleroza şi cancerul de sân, în timp ce într-o minoritate de cazuri sunt cauzate de o tulburare cu o singură genă, de obicei nu prezintă modele de moştenire strict mendeliană, dar au o componentă genetică evidentă din agregarea familială sau studiile pe gemeni. Aceste condiţii sunt de obicei descrise ca multifactoriale, ceea ce înseamnă că efectele uneia sau mai multor gene mutante şi diferenţele de mediu contribuie la probabilitatea ca un anumit individ să manifeste fenotipul.

PROBLEME ÎN GENETICA CLINICĂ

Majoritatea pacienţilor cu boală genetică prezintă în timpul copilăriei timpurii simptome care în cele din urmă dau naştere unui diagnostic precum retardul mintal asociat X fragil sau sindromul Down. Problemele clinice majore la prezentare sunt ajungerea la diagnosticul corect şi consilierea pacientului şi familiei cu privire la istoria naturală şi prognosticul afecţiunii. Este important să se evalueze probabilitatea ca aceeaşi afecţiune să apară din nou în familie şi să se determine dacă poate fi diagnosticată prenatal. Aceste probleme sunt subiectul consilierii genetice din partea geneticienilor medicali şi a consilierilor genetici.

Înţelegerea patofiziologiei bolilor genetice care interferează cu căile metabolice specifice - aşa-numitele erori înnăscute ale metabolismului - a condus la tratamente eficiente pentru afecţiuni selectate, cum ar fi fenilcetonuria, boala urinei cu sirop de arţar şi homocistinuria. Multe dintre aceste boli sunt rare, dar se depun eforturi pentru a dezvolta tratamente pentru tulburările comune cu o singură genă, cum ar fi distrofia musculară Duchenne, fibroza chistică şi hemofilia. Unele forme de terapie sunt direcţionate spre înlocuirea proteinei mutante, în timp ce altele sunt direcţionate către ameliorarea efectelor acesteia.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Definiţi genă, locus, alelă, variantă, heterozigoză, hemizigoză şi fenotip.

Cum este posibil ca doi indivizi cu aceeaşi variantă patogenă
să experimenteze diferenţe în severitatea unui fenotip anormal?

Explicaţi diferenţa patofiziologică dintre variantele care acţionează prin pierderea funcţiei şi cele care acţionează prin acţiunea genei negative dominante.

FIZIOLOGIA GENETICĂ SELECTATĂ

BOLI

OSTEOGENEZĂ IMPERFECTĂ

Osteogeneza imperfectă este o afecţiune moştenită în mod mendelian care ilustrează multe principii ale geneticii umane. Este un grup eterogen şi pleiotrop de afecţiuni caracterizate printr-o tendinţă spre fragilitatea osoasă. Progresele din ultimele două decenii demonstrează două grupe genetic diferite: grupul „clasic", în care mai mult de 90% din cazuri sunt cauzate de variante patogene ale genelor COL1A1 sau COL1A2, care codifică subunităţile colagenului de tip I, proal(I) şi respectiv proa2(I), şi un grup mai nou, cauzat de pierderile de proteine proprii de funcţionare, cauzate de alte funcţii patogene. pliere, procesare şi secreţie de colagen. Pentru osteogeneza imperfectă au fost descrise peste 100 de alele anormale diferite; relaţiile dintre diferitele modificări ale secvenţei ADN şi tipul de boală (corelaţii genotip-fenotip) ilustrează câteva principii patofiziologice în genetica umană.

Manifestări clinice

Caracteristicile clinice şi genetice ale osteogenezei imperfecte sunt rezumate în Tabelul 2-3, în care momentul şi severitatea fracturilor, constatările radiologice şi prezenţa unor caracteristici clinice suplimentare ajută la distingerea a patru subtipuri diferite. Această clasificare a fost prezentată acum mai bine de 30 de ani. În ultimul deceniu, a devenit clar că există mai mult de o duzină de gene diferite în care variantele patogene pot provoca osteogeneză imperfectă şi că utilitatea unor abordări nosologice alternative sau mai extinse depinde dacă afecţiunea este luată în considerare din perspectiva pacienţilor, a îngrijitorilor sau a geneticienilor moleculari.

TABELUL 2-3 Subtipuri de osteogeneză imperfectă dominantă.

„Autosomal recesiv în cazuri rare.

Toate formele de osteogeneză imperfectă se caracterizează printr-o susceptibilitate crescută la fracturi („oase fragile"), dar există o eterogenitate fenotipică considerabilă, chiar şi în cadrul subtipurilor individuale. Persoanele cu osteogeneză imperfectă de tip I sau de tip IV prezintă în copilărie una sau câteva fracturi de oase lungi ca răspuns la traumatisme minime sau deloc; Filmele cu raze X pot evidenţia osteopenie uşoară, deformare osoasă mică sau deloc şi adesea dovezi ale fracturilor subclinice anterioare. Cu toate acestea, majoritatea persoanelor cu osteogeneză imperfectă de tip I sau de tip IV nu prezintă fracturi în uter. Osteogeneza imperfectă de tip I şi de tip IV se disting prin severitate (mai puţin la tipul I decât la tipul IV) şi prin nuanţa sclerală, care indică grosimea acestui ţesut şi depunerea de colagen de tip I. Persoanele cu osteogeneză imperfectă de tip I au în mod obişnuit sclera albastră, în timp ce sclera celor cu tipul IV este normală sau uşor gri. În tipul I, numărul tipic de fracturi în timpul copilăriei este de 10-20; incidenţa fracturilor scade după pubertate, iar principalele trăsături în viaţa adultă sunt statura mică uşoară, tendinţa spre hipoacuzie conductivă şi ocazional dentinogeneza imperfectă. Persoanele cu osteogeneză imperfectă de tip IV prezintă, în general, mai multe fracturi decât cele cu tip I şi au o statură mică semnificativă cauzată de o combinaţie de deformări osoase lungi şi

coloanei vertebrale, dar adesea sunt capabili să meargă independent. Aproximativ 60% din cazurile de osteogeneză imperfectă de tip I şi tip IV reprezintă variante patogene de novo nedescrise anterior; în rest, istoricul şi examinarea altor membri ai familiei relevă constatări în concordanţă cu moştenirea autosomal dominantă. În cele mai multe cazuri, variantele patogene identificate sunt unice pentru un individ sau familie.

Osteogeneza imperfectă de tip II se prezintă la sau înainte de naştere (diagnosticată prin imagistică prenatală) cu fracturi multiple, deformări osoase, fragilitate crescută a ţesutului conjunctiv neosos şi scleră albastră şi, de obicei, duce la deces în copilărie. Două constatări radiologice tipice sunt prezenţa unor „insule" izolate de mineralizare în craniu (oasele wormian) şi aspectul de mărgele la coaste. Aproape toate cazurile de osteogeneză imperfectă de tip II reprezintă o nouă variantă patogenă dominantă şi nu există antecedente familiale. Moartea rezultă de obicei din dificultăţi respiratorii.

Osteogeneza imperfectă de tip III se prezintă la naştere sau în copilărie cu deformări osoase progresive, fracturi multiple şi scleră albastră. Are severitate intermediară între tipurile II şi IV; majoritatea indivizilor afectaţi vor necesita mai multe intervenţii chirurgicale corective şi îşi vor pierde capacitatea de a deambula până la vârsta adultă timpurie. Spre deosebire de alte forme de osteogeneză imperfectă, care se datorează aproape întotdeauna unor variante care acţionează dominant, tipul III poate fi moştenit, foarte rar, în mod recesiv.

Deşi diferite subtipuri de osteogeneză imperfectă pot fi adesea distinse biochimic, clasificarea prezentată în Tabelul 2-3 este mai degrabă clinică decât moleculară, iar fenotipurile bolii pentru fiecare subtip arată un spectru de severităţi care se suprapun. De exemplu, câţiva indivizi diagnosticaţi cu osteogeneză imperfectă de tip II pe baza prezenţei deformărilor osoase severe în uter vor supravieţui mulţi ani şi se vor suprapune astfel subtipului III. În mod similar, unele persoane cu osteogeneză imperfectă de tip IV au fracturi în uter şi dezvoltă deformări care duc la pierderea deambulării. Distingerea acestei prezentări de osteogeneza imperfectă de tip III poate fi posibilă numai dacă alţi membri ai familiei afectaţi prezintă o evoluţie mai blândă.

Subtipuri suplimentare de osteogeneză imperfectă au fost sugerate pentru indivizi care nu se potrivesc cu tipurile I-IV şi există tulburări suplimentare asociate cu fracturile congenitale care de obicei nu sunt considerate a fi osteogeneză imperfectă „clasică". În special, lucrările din ultimii câţiva ani au identificat 11 gene suplimentare în care variantele patogene pot provoca osteogeneză imperfectă autosomal recesivă şi a oferit o perspectivă suplimentară asupra patofiziologiei genetice. În general, osteogeneza imperfectă moştenită recesiv este cauzată de pierderea funcţiei variante ale genelor al căror produs proteic este necesar pentru plierea adecvată a proteinelor, procesarea intracelulară şi traficul de colagen de tip I.

Fiziopatologia

Osteogeneza imperfectă este o boală a colagenului de tip I, care constituie principala proteină extracelulară din organism. Este principalul colagen din derm, capsulele de ţesut

conjunctiv ale majorităţii organelor şi adventiţia vasculară şi gastrointestinală (GI) şi este singurul colagen din os. O fibrilă matură de colagen de tip I este o structură rigidă care conţine mai multe molecule de colagen de tip I ambalate într-o matrice eşalonată şi stabilizate prin legături încrucişate covalente intermoleculare. Fiecare moleculă matură de colagen de tip I conţine două lanţuri al şi un lanţ a2, codificate de genele COL1A1 şi, respectiv, COL1A2 (Figura 2-2). Lanţurile al şi a2 sunt sintetizate ca precursori mai mari cu extensii „propeptide" amino şi carboxil terminale, se adună între ele în interiorul celulei şi sunt în cele din urmă secretate ca o moleculă de procolagen heterotrimer de tip I. În timpul asamblării intracelulare, cele trei lanţuri se înfăşoară unul în jurul celuilalt într-o triplă helix care este stabilizată prin interacţiunile intercatenare dintre prolina hidroxilată şi reziduurile carbonil adiacente. Există o relaţie dinamică între acţiunea post-translaţională a prolil hidroxilazei şi asamblarea triplei helix, care începe la capătul carboxil terminal al moleculei. Nivelurile crescute de hidroxilare au ca rezultat un helix mai stabil, dar formarea helixului previne hidroxilarea suplimentară a prolil. Natura triplei helix face ca lanţul lateral al fiecărui al treilea aminoacid să fie îndreptat spre interior, iar constrângerile sterice permit doar un proton în această poziţie. Astfel, secvenţa de aminoacizi a practic tuturor lanţurilor de colagen din porţiunea triplă elicoială este (Gly-XY)n, unde Y este prolină aproximativ o treime din timp.

Hidroxilarea prolinei şi lizinei

Amino terminal pentru a facilita formarea helixului propeptid

Defectul fundamental la majoritatea indivizilor cu osteogeneză imperfectă de tip I este sinteza redusă a colagenului de tip I care rezultă din variantele cu pierderea funcţiei în COL1A1. În cele mai multe cazuri, alela anormală COL1A1 dă naştere la ARNm mult redus (pierderea parţială a funcţiei) sau nu (pierderea completă a funcţiei). Deoarece alela normală COL1A1 continuă să producă ARNm la o rată normală (adică, nu există compensare a dozei), heterozigozitatea pentru o variantă completă cu pierdere a funcţiei are ca rezultat o reducere cu 50% a ratei totale de sinteză a ARNm proal(I), în timp ce heterozigoza pentru o variantă cu pierdere parţială a funcţiei are ca rezultat o reducere mai puţin severă. O concentraţie redusă de lanţuri proal(I) limitează producţia de procolagen de tip I, ducând la (1) o cantitate redusă de colagen de tip I structural normal şi (2) un exces de lanţuri proa2(I) neasamblate, care sunt degradate în interiorul celulei (Figura 2-3).

| proal | proal | proal | proal proa2 proa2

Există mai multe defecte moleculare potenţiale responsabile pentru variantele patogene COL1A1 în osteogeneza imperfectă de tip I, inclusiv modificări ale unei regiuni de reglare care conduc la transcripţie redusă, anomalii de îmbinare care conduc la niveluri reduse de ARN la starea de echilibru şi ştergerea întregii gene COL1A1. Cu toate acestea, în multe cazuri, defectul de bază este o schimbare a unei singure perechi de baze care creează un codon stop prematur (cunoscut şi sub numele de „mutaţie nonsens") într-un exon intern. Într-un proces denumit dezintegrare mediată de nonsens, precursorii ARNm parţial sintetizaţi care poartă codonul nonsens sunt recunoscuţi şi degradaţi de celulă. Cu colagenul

şi multe alte gene, producţia unei proteine trunchiate (aşa cum s-ar putea prezice dintr-o mutaţie aiurea) ar fi mai dăunătoare celulei decât producţia de nicio proteină. Astfel, dezintegrarea mediată de nonsens, care s-a observat că are loc pentru mutaţii în multe gene multiexon diferite, serveşte ca un fenomen protector şi este o componentă importantă a fiziopatologiei genetice.

Un exemplu al acestor principii este evident din luarea în considerare a osteogenezei imperfecte de tip II, care este cauzată de forme anormale structural de colagen de tip I şi este mai severă decât osteogeneza imperfectă de tip I. Variantele patogene în osteogeneza imperfectă de tip II pot fi cauzate de defecte fie ale COL1A1, fie ale COL1A2 şi, de obicei, sunt modificări greşite ale unui reziduu de glicină care permit lanţului peptidic anormal să se lege de lanţurile normale în etapele iniţiale ale asamblarii trimerului (vezi Figura 2-3). Cu toate acestea, formarea triple-helix este ineficientă, adesea deoarece aminoacizii cu lanţuri laterale mari sunt înlocuiţi cu glicină. Formarea ineficientă a triple-helix duce la o modificare post-translaţională crescută de către prolil hidroxilază, o rată redusă de secreţie şi activarea răspunsului la stres proteic desfăşurat. Acestea par a fi evenimente critice în patogeneza celulară a osteogenezei imperfecte de tip II, deoarece substituţiile de glicină către capătul carboxil terminal al moleculei sunt în general mai severe decât cele de la capătul amino terminal.

Aceste consideraţii ajută la explicarea de ce osteogeneza imperfectă de tip II este mai severă decât tipul I şi exemplifica principiul acţiunii genelor negative dominante. Efectele unei substituţii de aminoacizi într-un lanţ peptidic proal(I) sunt amplificate atât la nivelul ansamblului triplu-helix, cât şi al formării fibrilelor. Deoarece fiecare moleculă de procolagen de tip I are două lanţuri proal(I), doar 25% din moleculele de procolagen de tip I vor conţine două lanţuri normale de proal(I), chiar dacă doar una dintre cele două alele COL1A1 este mutată. În plus, activarea răspunsului la stres proteic desfăşurat pare a fi un eveniment cheie în patofiziologia bolii, aşa cum se discută mai jos. În cele din urmă, deoarece fiecare moleculă dintr-o fibrilă interacţionează cu câteva altele, încorporarea unei molecule anormale poate avea efecte disproporţionat de mari asupra structurii şi integrităţii fibrilei.

Variantele patogene de colagen care cauzează osteogeneză imperfectă de tip III şi de tip IV sunt diverse şi includ substituţii de glicină în porţiunea amino terminală a triplei helix de colagen, câteva deleţii interne ale COL1A1 şi

COL1A2 care nu perturbă în mod semnificativ formarea triplei helix şi unele modificări neobişnuite ale extensiilor non-triplu-helice la terminalele amino şi carboxil ale lanţurilor proa.

Osteogeneza imperfectă moştenită recesiv poate fi cauzată de pierderea funcţiei pentru o prolil hidroxilază cheie codificată de gena PLOD2, una dintre cele trei gene - CRTAP, LEPRE1 şi PPIB - care codifică membrii unui complex proteic care rezidă în reticulul endoplasmatic dur şi facilitează plierea şi procesarea proteinelor de tip I, precum şi procesarea suplimentară a mai multor produse de tip colagen necesare, precum şi pentru mai multe

produse de tip colagen. traficul intracelular şi secreţia de colagen de tip I. O cale comună pentru toate tipurile de osteogeneză imperfectă implică o combinaţie de producţie redusă de colagen de tip I în matricea extracelulară şi/sau procesare şi maturare disfuncţională a colagenului intracelular.

Principii genetice

După cum s-a descris deja, majoritatea cazurilor de osteogeneză imperfectă de tip I sunt cauzate de variante de pierdere parţială sau completă a funcţiei în COL1A1. Mai mult, la aproximativ 60% dintre indivizii afectaţi, boala este cauzată de o variantă patogenă de novo neidentificată anterior. În plus, există multe moduri prin care modificările secvenţei ADN pot reduce expresia genelor. În consecinţă, există o gamă largă de alele anormale (adică eterogenitatea alelică), care reprezintă o provocare pentru dezvoltarea testelor de diagnostic molecular. Folosind strategiile actuale de secvenţiere, varianta patogenă este identificabilă la aproape toţi pacienţii afectaţi de osteogeneză imperfectă de tipuri I-IV. Identificarea variantei sau variantelor patogene la un pacient şi familia acestuia permite estimarea precisă a riscului de recidivă şi testarea prenatală, dacă se doreşte.

Pentru osteogeneza imperfectă de tip III şi IV, pot apărea variante patogene în COL1A1 sau COL1A2 (adică eterogenitatea locusului), iar în această situaţie, analiza legăturii este mai dificilă deoarece nu se poate fi sigur care locus este anormal.

Atât pentru osteogeneza imperfectă de tip I, cât şi pentru tipul IV, cea mai importantă întrebare din cadrul clinic se referă adesea la istoria naturală a bolii. De exemplu, luarea deciziilor de reproducere în familiile cu risc de osteogeneză imperfectă este influenţată în mare măsură de probabilitatea relativă de a produce un copil care nu va merge niciodată şi va necesita operaţii ortopedice multiple faţă de un copil ale cărui probleme majore vor fi câteva fracturi ale oaselor lungi şi un risc crescut de hipoacuzie mixtă senzorineurală şi conductivă în copilărie şi la vârsta adultă. După cum este evident din discuţia anterioară, diferite gene anormale şi diferite alele anormale, precum şi alte gene care modifică fenotipul osteogenesisimperfecta, pot contribui la această eterogenitate fenotipică.

În osteogeneza imperfectă de tip II, o singură copie a alelei anormale determină fenotipul anormal şi, prin urmare, are un mecanism de acţiune dominant. Deşi fenotipul de tip II în sine nu este moştenit niciodată, există situaţii rare în care un individ normal din punct de vedere fenotipic găzduieşte o alela variantă patogenă COL1A1 printre celulele germinale. Aceşti indivizi cu aşa-numitul mozaicism gonadal pot produce descendenţi multipli cu osteogeneză imperfectă de tip II (Figura 2-4), un model de segregare care poate fi confundat cu moştenirea recesivă. De fapt, multe alte variante patogene, inclusiv distrofia musculară Duchenne, care este legată de X şi neurofibromatoza de tip 1, care este autosomal dominantă, prezintă ocazional modele de moştenire neobişnuite explicate de mozaicismul gonadal.

FIGURA 2-4 Mozaicism gonadal pentru osteogeneza imperfectă de tip II. În acest pedigree idealizat, tatăl fenotipic normal (indicat cu săgeata) a avut doi copii de către parteneri diferiţi, fiecare dintre aceştia fiind afectat de osteogeneză imperfectă de tip II autosomal dominantă (OI). Analiza tatălui a arătat că unii dintre spermatozoizii lui au o variantă patogenă COL1A1, ceea ce indică faptul că explicaţia pentru acest pedigree neobişnuit este mozaicismul liniei germinale. (Adaptat de la Cohn DH et al. Recurenţa osteogenezei imperfecte letale din cauza mozaicismului parental pentru o mutaţie dominantă într-o genă umană de colagen de tip I [COL1A1]. Am J Hum Genet. 1990;46:591.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Când şi cum se manifestă osteogeneza imperfectă de tip II? La ce cedează aceşti indivizi?

Care sunt două constatări radiologice tipice în osteogeneza imperfectă de tip II?

Explicaţi modul în care degradarea mediată de prostii poate ajuta la protejarea persoanelor afectate de o boală genetică.

FENILCETONURIE

Fenilcetonuria reprezintă unul dintre cele mai dramatice exemple ale modului în care relaţia dintre genotip şi fenotip poate depinde de variabilele de mediu. Fenilcetonuria a fost recunoscută pentru prima dată ca o cauză moştenită a dizabilităţii intelectuale în 1934, iar încercările sistematice de a trata această afecţiune au fost iniţiate în anii 1950. Termenul „fenilcetonurie” denotă niveluri crescute de fenilpiruvat şi fenilacetat urinar, care apar atunci când nivelurile circulante de fenilalanină, în mod normal între 0,06 şi 0,1 mmol/L, cresc peste 1,2 mmol/L. Astfel, defectul primar al fenilcetonuriei este hiperfenilalaninemia, care în sine are o serie de cauze genetice distincte.

Fiziopatologia fenilcetonuriei ilustrează câteva principii importante în genetica umană. Hiperfenilalaninemia în sine este cauzată de acumularea de substrat, care apare atunci când un metabolit intermediar normal nu reuşeşte să fie eliminat în mod corespunzător şi concentraţiile sale devin ridicate la niveluri toxice. Cea mai frecventă cauză a hiperfenilalaninemiei este deficienţa enzimei fenilalaninhidroxilazei, care catalizează conversia fenilalaninei în tirozină. Indivizii cu variante patogene ale fenilalaninei hidroxilazei, de obicei, nu suferă de absenţa tirozinei, deoarece acest aminoacid poate fi furnizat organismului prin mecanisme independente de fenilalaninhidroxilază. În alte forme de fenilcetonurie, totuşi, apar manifestări suplimentare ale bolii ca urmare a deficienţei produsului final, care apare atunci când produsul din aval al unei anumite enzime este necesar pentru un proces fiziologic cheie.

O discuţie despre fenilcetonurie ajută, de asemenea, să ilustreze raţiunea şi aplicarea programelor de screening bazate pe populaţie pentru boli genetice. Peste 10 milioane de nou-născuţi pe an sunt testaţi pentru fenilcetonurie, iar atenţia astăzi asupra tratamentului s-a schimbat în mai multe privinţe. În primul rând, tratamentul „reuşit" al fenilcetonuriei prin restricţia alimentară a fenilalaninei este, în general, însoţit de defecte neuropsihologice subtile care au fost recunoscute abia în ultimul deceniu. Astfel, investigaţiile actuale se concentrează pe strategii alternative de tratament, cum ar fi terapia genică somatică, precum şi pe factorii sociali şi psihologici care afectează respectarea managementului alimentar. În al doilea rând, o generaţie de femele tratate pentru fenilcetonurie naşte acum copii şi a fost recunoscut fenomenul de fenilcetonurie maternă în care expunerea in utero la hiperfenilalaninemie maternă are ca rezultat anomalii congenitale, indiferent de genotipul fetal. Numărul sarcinilor cu risc a crescut proporţional cu tratamentul cu succes al fenilcetonuriei şi reprezintă o provocare pentru oficialii de sănătate publică, medici, dieteticieni şi geneticieni în viitor.

Manifestări clinice

Incidenţa hiperfenilalaninemiei variază în funcţie de populaţie. La afro-americani, este aproximativ 1:50.000; la evreii yemeniţi, aproximativ 1:5000; iar în majoritatea populaţiilor nord-europene, aproximativ 1:10.000. Restricţia de creştere postnatală, dizabilitate intelectuală moderată până la severă, convulsii recurente, hipopigmentarea şi erupţiile cutanate eczematoase constituie caracteristicile fenotipice majore ale fenilcetonuriei netratate. Cu toate acestea, odată cu apariţia programelor de screening pentru nou-născuţi pe scară largă pentru hiperfenilalaninemie, manifestările fenotipice majore ale fenilcetonuriei apar astăzi atunci când tratamentul este parţial sau când acesta este întrerupt prematur în timpul copilăriei târzii sau adolescenţei. În aceste cazuri, există o varietate de deficite neurocognitive şi probleme psihiatrice care se pot dezvolta, inclusiv deficite în funcţionarea executivă şi anxietate, depresie şi fobii.

Screeningul nou-născutului pentru fenilcetonurie se efectuează pe o cantitate mică de sânge uscat obţinut la vârsta de 24-72 de ore. De la screening-ul iniţial, există o incidenţă de aproximativ 1% a rezultatelor screening-ului pozitive sau nedeterminate şi, în astfel de cazuri, se efectuează apoi o măsurare mai cantitativă a fenilalaninei plasmatice, ideal înainte de vârsta de 2 săptămâni. La nou-născuţii care sunt supuşi acestor teste de confirmare, diagnosticul de fenilcetonurie este în cele din urmă validat în aproximativ 1%, oferind o prevalenţă estimată a fenilcetonuriei de 1:10.000, deşi există o mare variaţie geografică şi etnică (vezi discuţia anterioară).

Sugarii la care se confirmă diagnosticul de fenilcetonurie sunt de obicei plasaţi pe un regim alimentar în care o formulă semisintetică cu conţinut scăzut de fenilalanină poate fi combinată cu alăptarea regulată. Acest regim este ajustat empiric pentru a menţine o concentraţie plasmatică a fenilalaninei la sau sub 1 mmol/L, care este încă de câteva ori mai mare decât normal, dar similară cu nivelurile observate în aşa-numita hiperfenilalaninemie benignă (vezi discuţia ulterioară), diagnostic biochimic care nu este asociat cu fenilcetonurie şi nu are consecinţe clinice. Fenilalanina este un aminoacid esenţial şi chiar şi

persoanele cu fenilcetonurie trebuie să consume cantităţi mici pentru a evita înfometarea de proteine şi o stare catabolică. Majoritatea copiilor necesită între 25-50 mg/kg/zi de fenilalanină, iar aceste cerinţe sunt îndeplinite prin combinarea alimentelor naturale cu produse comerciale concepute pentru tratamentul fenilcetonuriei. Când au fost implementate pentru prima dată programele de tratament dietetic, s-a sperat că riscul de afectare neurologică din hiperfenilalaninemia fenilcetonuriei va avea o fereastră limitată şi că tratamentul ar putea fi oprit după copilărie. Cu toate acestea, acum se pare că chiar şi hiperfenilalaninemia uşoară la adulţi (>1,2 mmol/L) este asociată cu deficite neuropsihologice şi cognitive; prin urmare, tratamentul alimentar al fenilcetonuriei ar trebui probabil continuat pe termen nelimitat.

Pe măsură ce un număr tot mai mare de femei tratate cu fenilcetonurie ajung la vârsta fertilă, a devenit evidentă o nouă problemă - hiperfenilalaninemia fetală prin expunere intrauterină. Nou-născuţii în astfel de cazuri prezintă microcefalie şi restricţie de creştere a debutului prenatal, boli cardiace congenitale şi întârziere severă a dezvoltării, indiferent de genotipul fetal. Controlul riguros al concentraţiilor de fenilalanină maternă de la înainte de concepţie până la naştere reduce incidenţa anomaliilor fetale în fenilcetonuria maternă, dar nivelul de fenilalanină plasmatică care este „sigur" pentru un făt în curs de dezvoltare este de 0,12-0,36 mmol/L – semnificativ mai mic decât ceea ce este considerat acceptabil pentru copiii afectaţi de fenilacetonuri sau adulţii afectaţi de fenil. diete restricţionate în fenilalanină.

Fiziopatologia

Soarta metabolică normală a fenilalaninei libere este încorporarea în proteine sau hidroxilarea de către fenilalaninhidroxilază pentru a forma tirozină (Figura 2-5). Deoarece tirozina, dar nu fenilalanina, poate fi metabolizată pentru a produce fumarat şi acetoacetat, hidroxilarea fenilalaninei poate fi văzută atât ca un mijloc de a face tirozina un aminoacid neesenţial, cât şi ca un mecanism de furnizare de energie prin gluconeogeneză în timpul stărilor de inaniţie de proteine. La persoanele cu variante patogene ale fenilalaninei hidroxilază, tirozina devine un aminoacid esenţial. Cu toate acestea, manifestările clinice ale bolii sunt cauzate nu de absenţa tirozinei (majoritatea oamenilor primeşte suficientă tirozină în dietă în orice caz), ci de acumularea de fenilalanină. Transaminarea fenilalaninei pentru a forma fenilpiruvat nu are loc în mod normal decât dacă concentraţiile circulante depăşesc 1,2 mmol/L, dar patogeneza anomaliilor sistemului nervos central (SNC) în fenilcetonurie, deşi este încă elucidată, este considerată în prezent a fi legată mai mult de fenilalanina în sine decât de metaboliţii săi. Pe lângă efectul direct al nivelurilor crescute de fenilalanină asupra producţiei de energie, sintezei proteinelor şi homeostaziei neurotransmiţătorilor în creierul în curs de dezvoltare, fenilalanina poate, de asemenea, inhiba transportul aminoacizilor neutri prin bariera hematoencefalică, ceea ce duce la o deficienţă selectivă de aminoacizi în lichidul cefalorahidian. Astfel, manifestările neurologice ale fenilcetonuriei sunt resimţite ca fiind datorate unui efect general al acumulării de substrat asupra metabolismului cerebral. Fiziopatologia eczemei observată în fenilcetonuria netratată sau parţial tratată nu este bine înţeleasă, dar eczema este o

caracteristică comună a altor erori înnăscute ale metabolismului în care concentraţiile plasmatice ale aminoacizilor cu lanţ ramificat sunt crescute. Hipopigmentarea în fenilcetonurie este probabil cauzată de un efect inhibitor al excesului de fenilalanină asupra producţiei de dopachinonă în melanocite, care este etapa de limitare a vitezei în sinteza melaninei.

Sinteza proteinelor Gluconeogeneza

FIGURA 2-5 Destinele metabolice ale fenilalaninei. Deoarece catabolismul fenilalaninei trebuie să se desfăşoare prin tirozină, absenţa fenilalaninei hidroxilazei duce la acumularea de fenilalanină. Tirozina este, de asemenea, un precursor biosintetic al melaninei şi al anumitor neurotransmiţători, iar absenţa fenilalaninei hidroxilazei face ca tirozina să devină un aminoacid esenţial.

Aproximativ 90% dintre sugarii cu hiperfenilalaninemie persistentă detectată prin screening-ul nou-născutului prezintă fenilcetonurie tipică cauzată de un defect al fenilalaninei hidroxilazei (vezi discuţia ulterioară). Dintre restul, majoritatea au hiperfenilalaninemie benignă, în care nivelurile circulante ale fenilalaninei sunt între 0,1 mmol/L şi 1 mmol/L. Cu toate acestea, aproximativ 1% dintre sugarii cu hiperfenilalaninemie persistentă au defecte în metabolismul tetrahidrobiopterinei (BH4), care este un cofactor stoichiometric pentru reacţia de hidroxilare (Figura 2-6). Important este că BH4 este necesar nu numai pentru fenilalaninhidroxilază, ci şi pentru tirozinhidroxilază şi triptofan hidroxilază. Produşii acestor ultime două enzime sunt neurotransmiţători catecolaminergici şi serotoninergici; astfel, indivizii cu defecte în metabolismul BH4 suferă nu numai de fenilcetonurie (acumulare de substrat), ci şi de absenţa unor neurotransmiţători importanţi (deficienţă de produs final). Persoanele afectate dezvoltă o tulburare neurologică severă în copilăria timpurie, manifestată prin hipotonie, inactivitate şi regresie în dezvoltare şi sunt tratate nu numai cu restricţie alimentară de fenilalanină, ci şi cu suplimente alimentare cu BH4, dopa şi 5-hidroxitriptofan.

hidroxilază

- > 5-Hydroxy try ptop han

qBH2

Dihidropteridin
reductază

FIGURA 2-6 Metabolism normal şi anormal al fenilalaninei. Tetrahidrobiopterina (BH4) este un cofactor pentru fenilalaninhidroxilază, tirozin hidroxilază şi triptofan hidroxilază. În consecinţă, defectele biosintezei BH4 sau metabolismul acestuia duc la

eşecul tuturor celor trei reacţii de hidroxilare. Absenţa hidroxilării fenilalaninei are efecte fenotipice din cauza acumulării de substrat, dar absenţa hidroxilării tirozinei sau triptofanului are efecte fenotipice ca urmare a deficienţei produsului final. (6-PTS, 6-piruvoyltetrahidrobiopterin sintetaza; qBH2, chinoid dihidrobiopterin.)

Principii genetice

Fenilcetonuria este una dintre numeroasele afecţiuni mendeliane care au o incidenţă relativ mare, altele fiind fibroza chistică, distrofia musculară Duchenne, neurofibromatoza de tip I şi anemia falciformă (vezi Tabelul 2-2). Aceste afecţiuni nu au o singură caracteristică: unele sunt recesive, altele dominante, altele autosomale, altele X-linked; unele sunt letale în copilăria timpurie, dar altele au un efect foarte mic asupra reproducerii (şi transmiterii la generaţiile ulterioare). De fapt, incidenţa unei afecţiuni mendeliane este determinată de un echilibru de factori, inclusiv rata la care apar noile variante şi probabilitatea ca un individ care poartă o variantă patogenă să o transmită descendenţilor lor. După cum am menţionat mai devreme, această din urmă caracteristică - probabilitatea, în comparaţie cu populaţia generală, de a transmite genele cuiva către generaţia următoare - se numeşte fitness. Reducerea fitnessului manifestată de multe afecţiuni genetice, cum ar fi distrofia musculară Duchenne sau neurofibromatoza de tip 1, este echilibrată de o nouă rată de mutaţie apreciabilă, astfel încât incidenţa afecţiunii rămâne constantă în generaţii succesive.

Pentru afecţiuni recesive, cum ar fi fenilcetonuria sau anemia cu celule falciforme (sau afecţiunile recesive legate de X, cum ar fi distrofia musculară Duchenne), un alt factor care poate influenţa incidenţa bolii este dacă purtătorii heterozigoţi prezintă un avantaj sau un dezavantaj selectiv pentru supravieţuirea până la vârsta reproductivă în comparaţie cu indivizii normali homozigoţi. De exemplu, incidenţa relativ mare a anemiei falciforme la indivizii de ascendenţă africană de vest se datorează în parte avantajului heterozigot, care conferă rezistenţă la malarie. Deoarece efectele dăunătoare ale homozigozităţii pentru alela seceră a hemoglobinei B (HBBS) sunt echilibrate de efectele benefice ale heterozigozităţii, frecvenţa globală a alelei HBBS a crescut de-a lungul timpului în populaţiile în care malaria este endemică.

Un ultim factor care poate contribui la incidenţa mare a unei boli mendeliane este deriva genetică, care se referă la fluctuaţia frecvenţelor genelor din cauza prelevării aleatorii de-a lungul mai multor generaţii. Gradul de fluctuaţie este cel mai mare la populaţiile foarte mici. Un fenomen înrudit este efectul fondator, care apare atunci când o populaţie fondată de un număr mic de strămoşi are, întâmplător, o frecvenţă mare a unei gene dăunătoare. Efectul fondator şi deriva genetică pot funcţiona împreună pentru a produce schimbări mari în incidenţa bolilor mendeliane, în special în populaţiile mici fondate de un număr mic de strămoşi. În cazul fenilcetonuriei, fitness-ul persoanelor afectate a fost până de curând foarte scăzută, iar variantele de novo sunt extrem de rare; cu toate acestea, studiile genetice ale populaţiei oferă dovezi atât pentru efectul fondator, cât şi pentru avantajul heterozigot.

Fenilcetonuria este, de asemenea, reprezentativă pentru o clasă de afecţiuni mendeliane pentru care se depun eforturi pentru dezvoltarea terapiei genice, cum ar fi hemofilia şi

deficitul de ornitin transcarbamilază. O înţelegere aprofundată a fiziopatologiei acestor afecţiuni este o condiţie prealabilă importantă pentru dezvoltarea tratamentelor. Fiecare dintre aceste afecţiuni este cauzată de pierderea funcţiei pentru o enzimă exprimată în mod specific în ficat; prin urmare, încercările de a furniza o genă normală persoanelor afectate s-au concentrat pe strategii de exprimare a genei în hepatocite. Totuşi, aşa cum este cazul hiperfenilalaninemiei benigne, indivizii cu niveluri foarte scăzute de activitate enzimatică sunt clinic normali şi, prin urmare, terapia genică de succes ar putea fi realizată prin exprimarea genei ţintă doar într-o mică proporţie de celule hepatice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt defectele primare ale fenilcetonuriei?

De ce este modificarea dietei un tratament mai puţin decât satisfăcător al acestei afecţiuni?

Explicaţi modul în care strategiile de tratament alimentar pentru erorile înnăscute ale metabolismului depind de faptul că patofiziologia este cauzată de acumularea de substrat sau de deficienţa produsului final.

Explicaţi fenomenul fenilcetonuriei materne.

SINDROMUL DE RETARDARE MENTALĂ FRAGIL X-ASOCIAT

Sindromul de retard mintal asociat X fragil produce o combinaţie de caracteristici fenotipice care afectează SNC, testiculele şi scheletul cranian. Aceste caracteristici au fost recunoscute ca o entitate clinică distinctă cu mai bine de 50 de ani în urmă. Un test de laborator pentru sindrom a fost dezvoltat în anii 1970, când s-a recunoscut că majoritatea indivizilor afectaţi prezintă o anomalie citogenetică a cromozomului X: eşecul regiunii dintre benzile Xq27 şi Xq28 de a se condensa la metafază. În schimb, aceasta apare la microscop ca o constricţie subţire care este supusă ruperii în timpul pregătirii, ceea ce explică denumirea de „X fragil". Progresele din ultimul deceniu au ajutat la explicarea atât a prezenţei locului fragil, cât şi a modelului unic de moştenire prezentat de sindrom. În unele privinţe, sindromul de retard mintal asociat X fragil este similar cu alte afecţiuni genetice cauzate de variantele patogene legate de X: bărbaţii afectaţi sunt afectaţi mai sever decât femeile afectate, iar afecţiunea nu se transmite niciodată de la tată la fiu. Cu toate acestea, sindromul pare să încalce regulile transmiterii mendeliane, prin aceea că cel puţin 20% dintre bărbaţii purtători nu manifestă semne ale acestuia atunci când sunt analizate pedigree-ul familiei. Fiicele acestor masculi nepenetranţi, dar „transmiţători" sunt ei înşişi nepenetranţi, dar produc descendenţi afectaţi, bărbaţi şi femele, cu frecvenţe apropiate de aşteptările mendeliane (Figura 2-7). Aproximativ jumătate dintre femelele purtătoare (cele cu un cromozom X normal şi unul anormal) prezintă un grad semnificativ de dizabilitate intelectuală. Aceste caracteristici neobişnuite ale sindromului au fost explicate atunci când regiunea subcromozomială care se întinde pe situsul fragil a fost izolată şi s-a dovedit că conţine un segment în care secvenţa tripletă CGG a fost repetată de multe ori: (CGG)n. Numărul de repetări triplete este foarte polimorf, dar în mod normal mai mic de 60. O mărime de repetare între 60 şi 200 nu

provoacă un fenotip clinic sau un sit citogenetic fragil, dar este instabil și supus unei amplificări suplimentare, ducând la caracteristici tipice ale sindromului (Figurile 28 și 2-9).

FIGURA 2-7 Probabilitatea apariției sindromului de retard mintal asociat X fragil într-un pedigree artificial. Procentele afișate indică probabilitatea manifestării clinice în funcție de poziția în pedigree. Deoarece indivizii care poartă cromozomul X anormal au o șansă de 50% să-l transmită descendenților, penetranța este de două ori mai mare decât valorile descrise. Penetranța crește cu fiecare generație succesivă datorită extinderii progresive a unui element de repetare triplet (vezi text). Expansiunea este dependentă de moștenirea maternă a alelei anormale; astfel, fiicele masculilor cu transmitere normală (indicate cu un T în II-4) sunt nepenetrante. Femelele purtătoare obligatorii sunt indicate cu un punct central. (Reprodus, cu permisiune, din Nussbaum RL, Ledbetter DH. Fragile X syndrome: a unique mutation in man. Annu Rev Genet. 1986;20:109. Permisiune transmisă prin Copyright Clearance Center.)

FIGURA 2-8 Genetica moleculară a sindromului de retard mintal asociat X fragil. Situl citogenetic fragil de la Xq27.3 este situat aproape de o regiune mică de ADN care conține o insulă CpG (vezi text) și gena FMR1. În regiunea 5' netradusă a genei FMR1 se află un segment instabil de ADN repetitiv 5'-(CGG)n-3'. Tabelul arată starea de metilare a insulei CpG, dimensiunea repetiției tripletului și dacă ARNm FMR1 este exprimat în funcție de genotipul cromozomului X. Rețineți că cromozomul X inactiv la femelele normale are o insulă CpG metilată și nu exprimă ARNm FMR1. Starea de metilare și expresie a FMR1 în alelele de premutație și mutație completă se aplică bărbaților și cromozomului X activ al femelelor; alelele de premutație și mutație completă pe cromozomul X inactiv al femelelor prezintă metilare a insulei CpG și nu reușesc să exprime ARNm FMR1.

Masculi transmițători Femele purtătoare

Premutația
(tatăl)
I
Spermatogeneza

eu

(toate fiicele)

(Fiicele)

Fenotip nemutant

FIGURA 2-9 Transmiterea şi amplificarea repetării tripletelor sindromului de retard mintal asociat X fragil. Săgeţile grele arată expansiunea repetiţiei triplet, care se crede că are loc postzigotic după ce premutaţia sau mutaţia completă este transmisă prin linia germinativă feminină. Săgeţile întrerupte reprezintă potenţiale consecinţe fenotipice. Fiicele cu mutaţia completă s-ar putea să nu exprime fenotipul fragil de retard mental asociat X-ului, în funcţie de proporţia de celule în care alela mutantă se întâmplă să se afle pe cromozomul X inactiv. (Adaptat după Tarleton JC et al. Molecular genetic advances in fragile X syndrome. J Pediatr. 1993;122:169.)

Manifestări clinice

Sindromul de retard mintal asociat X fragil este de obicei recunoscut la băieţii afectaţi din cauza întârzierii de dezvoltare aparentă până la vârsta de 1-2 ani, hiperextensibilitate articulară mică, hipotonie uşoară şi antecedente familiale de dizabilităţi intelectuale la bărbaţii înrudiţi matern. Femeile afectate au, în general, fie o dizabilitate intelectuală mai uşoară (în comparaţie cu bărbaţii afectaţi), fie doar deficienţe subtile ale capacităţii vizuale şi spaţiale, iar afecţiunea poate să nu fie evidentă sau diagnosticată până când este suspectată după identificarea unei rude de sex masculin afectate. La sfârşitul copilăriei sau la începutul adolescenţei, bărbaţii afectaţi încep să prezinte testicule mari şi trăsături faciale caracteristice, inclusiv aspru uşoară, urechi mari, o frunte şi mandibula proeminente, o faţă lungă şi o relativă macrocefalie (considerată în raport cu înălţimea). Sindromul este extrem de comun şi afectează aproximativ 1:1500-1:1000 de bărbaţi. Practic, toţi bărbaţii afectaţi se nasc din femele care fie sunt afectaţi, fie poartă premutaţia şi nu există cazuri bine recunoscute de noi premutaţii la bărbaţi sau femele.

Moştenirea sindromului de retard mintal asociat X fragil prezintă mai multe caracteristici neobişnuite şi este adesea descrisă în termeni de cifre de risc empiric (vezi Figura 2-7). În special, probabilitatea ca un individ care poartă un cromozom anormal să manifeste caracteristici clinice depinde de numărul de generaţii prin care a fost transmis cromozomul anormal şi de sexul părintelui care transmite. De exemplu, masculii care transmit nepenetranţi tind să apară în aceeaşi fraţiune între ei şi cu femele purtătoare nepenetrante. Acest lucru se reflectă în cifrele de risc scăzut pentru fraţii şi surorile bărbaţilor transmiţători: 9% şi, respectiv, 5%, comparativ cu 40% şi 16% pentru nepoţii şi nepotele materne. Această din urmă observaţie, în care penetranţa sau expresivitatea (sau ambele) unei boli genetice pare să crească în generaţii succesive, este uneori denumită în mod mai general anticipare genetică.

Anticiparea genetică în sindromul de întârziere mintală asociată cu X fragil este cauzată de expansiunea progresivă a repetiţiei triplete. Un fenomen similar apare în mai multe tulburări neurodegenerative, cum ar fi boala Huntington şi ataxia spinocerebeloasă (adică nepoţii sunt afectaţi mai grav decât bunicii). Tulburările neurodegenerative sunt cauzate de

producerea de proteine anormale; retardul mintal asociat X fragil este cauzat de incapacitatea de a produce o proteină normală. Deşi mecanismele biochimice sunt diferite, cauzele moleculare care stau la baza anticipării genetice sunt identice şi implică expansiunea progresivă a unei repetări instabile de triplet.

În plus faţă de expansiunea repetă a tripleţilor, anticiparea genetică poate fi cauzată de părtinire de determinare, care apare atunci când o afecţiune uşoară sau exprimată variabil, diagnosticată pentru prima dată la nepoţii dintr-un pedigree de trei generaţii, este apoi uşor recunoscută la fraţii nepoţilor care sunt disponibili pentru examinare şi testare. Spre deosebire de anticiparea genetică cauzată de expansiunea unui triplet repetat, anticiparea cauzată de părtinirea verificării afectează mai degrabă penetranţa aparentă decât cea reală.

Fiziopatologia

Amplificarea repetiţiei (CGG)n la situsul fraXq27.3 afectează atât metilarea, cât şi expresia genei FMR1. Această genă şi ADN-ul instabil responsabil de expansiune au fost izolate pe baza apropierii lor de situsul fragil citogenetic din Xq27.3. FMR1 codifică o proteină de legare a ARN-ului care reglează translaţia moleculelor de ARNm purtând o secvenţă caracteristică în care patru resturi de guanină pot forma legături intramoleculare, aşa-numita structură de cvartet G.

Repetarea (CGG)n este localizată în regiunea 5’ netradusă a genei FMR1 (vezi Figura 2-8). Acest segment este foarte variabil ca lungime; numărul de repetări, n, este egal cu aproximativ 30 ± 25 la indivizii care nu sunt nici afectaţi şi nici purtători de sindrom de retard mintal asociat X fragil. La masculii transmiţători şi la femelele purtătoare neafectate, numărul de repetări este de obicei între 70 şi 100. În mod remarcabil, alelele cu mai puţin de 50 de repetări sunt foarte stabile şi aproape întotdeauna transmise fără modificarea numărului de repetări. Cu toate acestea, alelele cu 55 sau mai multe repetări sunt instabile şi prezintă adesea expansiune după transmiterea maternă; se spune că aceşti indivizi poartă o premutaţie. Deşi purtătoarele de premutaţie nu dezvoltă un sindrom tipic de retard mental asociat X fragil, studiile indică faptul că purtătoarele de premutaţie de sex feminin prezintă o incidenţă de 20% şi 15% a insuficienţei ovariene premature şi, respectiv, a sindromului de tremor/ataxie asociat X fragil (FXTAS). Purtătorii de premutaţie de sex masculin prezintă un risc crescut pentru FXTAS în comparaţie cu purtătorii de sex feminin, cu o incidenţă generală de 45% la persoanele cu vârsta peste 50 de ani. În ambele cazuri, este posibil ca mecanismul să fie explicat prin expansiunea somatică a

premutaţie (vezi discuţia ulterioară). Gradul de expansiune este legat de numărul de repetări; alelele de premutaţie cu un număr repetat mai mic de 60 sunt rareori amplificate la o mutaţie completă, dar alelele de premutaţie cu un număr de repetare mai mare de 90 sunt de obicei amplificate la o mutaţie completă. Numărul de repetări în întreaga mutaţie - observat atât la bărbaţii afectaţi, cât şi la femelele afectate - este întotdeauna mai mare de 200, dar este în general eterogen, sugerând că odată ce acest prag este atins, amplificarea suplimentară are loc frecvent în celulele somatice.

Extinderea de la o premutaţie la o mutaţie completă are două efecte importante: transcripţia genei FMR1 este oprită şi ADN-ul care înconjoară locul de pornire a transcripţiei al genei FMR1 devine metilat. Fenotipul clinic este cauzat de eşecul producerii FMR1; în plus, metilarea ADN-ului înconjurător are implicaţii importante pentru diagnosticul molecular. Metilarea are loc într-o aşa-numită insulă CpG, un segment de câteva sute de perechi de baze chiar în amonte de site-ul de început transcripţional FMR1 care conţine o frecvenţă ridicată de dinucleotide 5'-CG-3' în comparaţie cu restul genomului. Metilarea insulei CpG şi extinderea repetiţiei tripletului pot fi detectate cu uşurinţă cu tehnici biologice moleculare, care stau la baza testelor de diagnostic comune pentru persoanele cu risc.

Principii genetice

În plus faţă de tendinţa alelelor de premutaţie (CGG)n de a suferi amplificări suplimentare în lungime, genetica moleculară a sindromului de retard mintal asociat X fragil prezintă mai multe caracteristici neobişnuite. Aşa cum s-a descris anterior, fiecare individ afectat fenotipic poartă o mutaţie completă definită de un număr repetat mai mare de 200, dar numărul exact de repetare prezintă o eterogenitate considerabilă în diferite celule şi ţesuturi.

Testele de diagnosticare pentru numărul de repetări CGG sunt de obicei efectuate pe limfocite prelevate dintr-o cantitate mică de sânge periferic. La persoanele care poartă un număr de repetări mai mic de 50, fiecare celulă are acelaşi număr de repetări. Cu toate acestea, la bărbaţii sau femelele afectaţi fenotipic (adică, cei cu un număr de repetări mai mare de 200), multe dintre celule pot avea un număr diferit de repetări. Această situaţie, denumită adesea mozaicism somatic, indică faptul că cel puţin o parte din amplificare este postzigotică, ceea ce înseamnă că apare în celulele embrionului în curs de dezvoltare după fertilizare. Pe lângă metilarea ADN-ului asociată cu o genă FMR1 anormală, metilarea multor gene este un proces normal în timpul dezvoltării şi diferenţierii care ajută la reglarea expresiei genelor. Celulele în care o anumită genă nu trebuie exprimată în mod frecvent opresc expresia acelei gene prin modificări ale structurii cromatinei, care includ modificarea ADN-ului prin metilare şi modificarea histonelor prin metilare şi/sau acetilare. De exemplu, globina ar trebui să fie exprimată numai în reticulocite; albumina trebuie exprimată numai în hepatocite; iar insulina trebuie exprimată numai de celulele p pancreatice. În timpul gametogenezei şi imediat după fertilizare, modelele specifice de modificare a cromatinei caracteristice celulelor diferenţiate sunt şterse, doar pentru a fi restabilite în dezvoltarea fătului. În acest fel, metilarea ADN-ului şi alte modificări ale cromatinei oferă o schimbare reversibilă a structurii genei care poate fi moştenită în timpul mitozei celulelor diferenţiate, dar şterse în timpul meiozei şi dezvoltării timpurii. Acest tip de alterare - o modificare fenotipică ereditară care nu este determinată de secvenţa ADN - este denumit în general epigenetică.

Analiza pedigree-urilor sindromului de retard mintal asociat X fragil arată că unul dintre cei mai importanţi factori care influenţează dacă o alela de premutaţie este supusă expansiunii postzigotice este sexul părintelui care transmite alela de premutaţie (vezi figurile 2-7 şi 2-

9). După cum sa discutat, o alela de premutaţie transmisă de o femeie se extinde la o mutaţie completă cu o probabilitate proporţională cu lungimea premutaţiei. Alelele de premutare cu un număr repetat între 52 şi 60 se extind rareori la o mutaţie completă, iar cele cu un număr de repetare mai mare de 90 se extind aproape întotdeauna. Spre deosebire de aceasta, o alela de premutaţie transmisă de un bărbat se extinde rareori sau vreodată la o mutaţie completă, indiferent de lungimea numărului repetat.

Noţiunea că alelele aceleiaşi secvenţe de ADN se pot comporta foarte diferit în funcţie de sexul părintelui care le-a transmis este strâns legată de conceptul de amprentare gametică, care descrie situaţia care apare atunci când expresia unei anumite gene depinde de sexul părintelui care a transmis-o. Imprimarea gametică afectează o mână de gene implicate în creşterea fetală sau placentară, inclusiv factorul de creştere asemănător insulinei 2 (IGF2) şi receptorul IGF de tip 2 (IGF2R); de exemplu, gena IGF2 este exprimată numai pe cromozomul derivat patern, în timp ce la unii indivizi, gena IGF2R este exprimată numai pe cromozomul derivat matern. Mecanismele responsabile de imprimarea gametică depind de modificările biochimice ale cromozomului care apar în timpul gametogenezei; aceste modificări nu afectează secvenţa reală a ADN-ului, ci sunt transmise stabil pentru un anumit număr de diviziuni celulare (adică sunt epigenetice şi contribuie la patogeneza anumitor tipuri de cancer).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Explicaţi de ce sindromul de retard mintal asociat X fragil prezintă un model neobişnuit de moştenire.

Ce este anticiparea genetică? Care sunt două explicaţii pentru asta?

Ce este o schimbare epigenetică?

NEUROPATIE OPTICĂ EREDITARĂ LEBER, EPILEPSIE MIOCLONICĂ CU FIBRE ROSII ŞI ALTE BOLI MITOCONDRIALE

În aproape fiecare celulă din organism, munca indispensabilă de a transforma nutrienţii în energie are loc în mitocondrii, organele subcelulare omniprezente, cu propriile lor genomi şi reguli unice de exprimare a genelor. În ultimul deceniu, defectele funcţiei mitocondriale au devenit din ce în ce mai recunoscute ca cauze umane importante ale bolilor, de la afecţiuni rare al căror studiu a condus la o înţelegere mai profundă a mecanismelor fiziopatologice până la afecţiuni comune, cum ar fi diabetul şi surditatea. La un nivel, consecinţele funcţiei mitocondriale defectuoase sunt previzibile şi nespecifice: incapacitatea de a genera suficient adenozin trifosfat (ATP) duce la acumularea de acid lactic, slăbiciune şi, în cele din urmă, moartea celulelor. Cu toate acestea, fiecare mitocondrie conţine mai mulţi genomi mitocondriali; fiecare celulă conţine mitocondrii multiple; cerinţele pentru producerea de energie variază de la un ţesut la altul; şi, cel mai important, variantele patogene din ADN-ul mitocondrial afectează doar o parte a genomilor mitocondriali dintr-un anumit individ. Datorită acestor caracteristici, defectele funcţiei mitocondriale se prezintă clinic cu simptome şi semne care sunt atât specifice, cât şi proteice. În plus, ADN-ul

mitocondrial este transmis prin ovule, dar nu prin spermatozoizi, ceea ce duce la un model unic şi caracteristic de moştenire.

Manifestări clinice

Descrisă pentru prima dată de un medic german în 1871, neuropatia optică ereditară Leber (LHON) se prezintă ca o pierdere bilaterală nedureroasă a vederii care apare la adulţii tineri, mai frecvent la bărbaţi. Pierderea vederii poate fi bruscă şi completă sau subacută şi progresivă, mergând de la scotoamele centrale la orbire în decurs de 1-2 ani şi afectând de obicei ambii ochi în decurs de 1-2 luni. Afecţiunea este asociată ocazional cu constatări neurologice, inclusiv ataxie, disartrie sau simptome de boală demielinizantă şi poate fi asociată şi cu anomalii de conducere cardiacă. Examenul oftalmologic evidenţiază telangiectazie peripapilară, microangiopatie şi tortuozitate vasculară; la pacienţii cu constatări neurologice (şi unii fără), studiile imagistice ale SNC pot dezvălui anomalii ale ganglionilor bazali şi ale corpului striat.

Spre deosebire de LHON, epilepsia mioclonică cu fibre roşii zdrenţuite (MERRF) a fost recunoscută relativ recent ca o entitate clinică distinctă. Simptomele de prezentare obişnuite sunt epilepsia episodică, convulsii musculare periodice (mioclonii) şi slăbiciune progresivă a scheletului, dar debutul şi severitatea simptomelor sunt variabile. Termenul „fibre roşii zdrenţuite" se referă la aspectul histologic al muşchilor de la indivizii afectaţi, în care mitocondriile anormale se acumulează şi se agregează în fibrele musculare individuale. Alte simptome pot include pierderea auzului senzorineural, ataxie, cardiomiopatie şi demenţă.

Fiziopatologia

Maşina centrală producătoare de energie a mitocondriilor, complexele IV ale lanţului de transport de electroni, conţine aproximativ 90 de proteine. Majoritatea sunt codificate de genomul nuclear şi, ca şi proteinele necesare pentru replicare, transcriere şi traducere a genomului mitocondrial, sunt importate în mitocondrii după traducere. Genomul mitocondrial în sine (mtDNA) are 16.569 bp în lungime şi codifică 13 proteine care sunt transcrise şi traduse în mitocondrii; ADNmt codifică, de asemenea, ARN ribozomal mitocondrial şi 22 de specii de ARNt mitocondrial. Complexele I, III, IV şi V ale lanţului de transport de electroni conţin subunităţi codificate atât de ADNmt, cât şi de genomul nuclear, în timp ce proteinele care formează complexul II sunt codificate în întregime în genomul nuclear.

LHON şi MERRF sunt ambele cauzate de variante patogene din ADNmt; LHON este cauzată de variante patogene dintr-o componentă a lanţului de transport de electroni, în timp ce MERRF este cauzată de variante patogene ale ARNt mitocondrial, de obicei tRNALys. Astfel, din punct de vedere biochimic, LHON este cauzat de o incapacitate specifică de a genera ATP, în timp ce MERRF este cauzat de un defect general în sinteza proteinelor mitocondriale. Cu toate acestea, mecanismele fiziopatologice care conduc de la funcţia mitocondrială defectuoasă la anomalii de organe specifice nu sunt complet înţelese. În

general, sistemele de organe afectate de bolile mitocondriale sunt cele în care producţia de ATP joacă un rol critic, cum ar fi muşchiul scheletic şi SNC. În plus, defectele transportului de electroni pot provoca producţia excesivă de radicali liberi toxici, ducând la deteriorarea oxidativă şi moartea celulelor şi pot contribui la demenţa legată de vârstă. În cele din urmă, mai multe proteine care se află în mod normal în mitocondrii joacă roluri cheie în controlul apoptozei; astfel, anomaliile primare ale integrităţii mitocondriale pot contribui la boală atât prin scăderea producţiei de energie, cât şi prin creşterea morţii celulare programate.

Principii genetice

Pentru proteinele mitocondriale codificate de genomul nuclear şi importate în mitocondrii după traducere, defectele care provoacă boala sunt moştenite într-un mod tipic mendelian. Totuşi, ADNmt este transmis de ovul şi nu de spermatozoizi, în parte pentru că ovulul conţine de peste 1000 de ori mai multe molecule de ADNmt decât spermatozoizi. Prin urmare, pentru boli precum LHON şi MERRF cauzate de defecte ale ADNmt, condiţiile arată un model caracteristic de moştenire maternă (Figura 2-10) în care toţi descendenţii unei femele afectate sunt expuşi riscului, dar bărbaţii afectaţi nu transmit niciodată afecţiunea.

FIGURA 2-10 Moştenirea maternă. Un pedigree idealizat care ilustrează moştenirea maternă, care apare în boala cauzată de variante patogene din ADN-ul mitocondrial. Mamele transmit varianta ADNmt tuturor descendenţilor lor, dar taţii nu o fac. Expresivitatea variabilă şi penetranţa redusă sunt o consecinţă a diferitelor niveluri de heteroplasmie.

O a doua caracteristică unică a bolilor cauzate de mutaţii în ADNmt este natura mozaic a variantelor patogene din celulele individuale. De obicei, o singură celulă conţine 10-100 de molecule separate de ADNmt; în cazul unei variante patogene de ADNmt, de obicei doar o fracţiune din molecule poartă varianta, situaţie denumită heteroplasmie. Nivelurile de heteroplasmie pot varia considerabil între diferiţi indivizi şi între diferitele ţesuturi; în plus, o celulă germenică primordială feminină cu un amestec de molecule de ADNmt normale şi anormale poate transmite diferite proporţii ouălor fiice (Figura 2-11). Se spune că o variantă patogenă de ADNmt prezentă în toate moleculele este homoplasmică. Atât pentru LHON cât şi pentru MERRF, nivelurile de ADNmt anormal pot varia de la aproximativ 50% până la aproximativ 90%; în general, severitatea afecţiunii se corelează cu amploarea heteroplasmiei.

% # ADNmt mutant O ADNmt normal

FIGURA 2—11 Heteroplasmie şi expresivitate variabilă. Fracţia de molecule de ADNmt variante dintr-o celulă este determinată de o combinaţie de şansă aleatorie şi selecţie la nivel celular în timpul dezvoltării embrionare. Ţesuturile adulte sunt mozaic pentru celule cu diferite fracţiuni de molecule de ADNmt variante, ceea ce

ajută la explicarea de ce disfuncţia mitocondrială poate produce fenotipuri diferite şi niveluri diferite de severitate.

Un ultim principiu care reiese din patofiziologia bolilor mitocondriale este interacţiunea genetică dintre genomul nuclear şi cel mitocondrial. Unul dintre cele mai bune exemple este diferenţa de sex în LHON, care afectează de patru până la cinci ori mai mulţi bărbaţi decât femei. Această observaţie sugerează că poate exista o genă pe cromozomul X care modifică severitatea unei variante patogene a tRNALys mitocondriale şi subliniază observaţia că, chiar dacă ADNmt în sine codifică un set de componente mitocondriale cheie, majoritatea proteinelor mitocondriale sunt codificate de genomul nuclear.

SINDROMUL DOWN

Caracteristicile clinice ale sindromului Down au fost descrise cu peste un secol în urmă. Deşi cauza de bază - o copie suplimentară a cromozomului 21 - este cunoscută de mai bine de patru decenii, secvenţa ADN aproape completă a cromozomului 21 - aproximativ 33.546.361 de perechi de baze - a fost determinată abia recent, iar relaţia dintre genotip şi fenotip abia începe să fie înţeleasă. Sindromul Down este reprezentativ în linii mari pentru stările aneuploide, cele cauzate de o abatere de la complementul cromozomial normal (euploidie). Cromozomul 21, care conţine puţin mai puţin de 2% din genomul total, este unul dintre autozomii acrocentrici (ceilalţi sunt 13, 14, 15 şi 22), unul în care aproape tot ADN-ul se află pe o parte a centromerului. În general, aneuploidia poate implica o parte sau tot un autozom sau un cromozom sexual. Majoritatea persoanelor cu sindrom Down au 47 de cromozomi (adică un cromozom 21 în plus sau trisomia 21) şi sunt născuţi din părinţi cu cariotipuri normale. Acest tip de aneuploidie este cauzat de obicei de nedisjuncţie în timpul segregării meiotice: eşecul a doi cromozomi omologi de a se separa (se separa) unul de celălalt în anafază. În schimb, afecţiunile aneuploide care afectează o parte a unui autozom sau cromozom sexual trebuie să implice la un moment dat ruperea şi reunirea ADN-ului. Rearanjamentele ADN sunt o cauză rară, dar importantă a sindromului Down şi sunt de obicei evidente ca un cariotip cu 46 de cromozomi în care un cromozom 21 este fuzionat prin centromerul său cu un alt cromozom acrocentric. Acest cromozom anormal este descris ca o translocaţie robertsoniană şi poate fi uneori moştenit de la un părinte purtător (Figura 212). Astfel, sindromul Down poate fi cauzat de o varietate de anomalii cariotipice diferite, care au în comun o creştere cu 50% a dozei genelor pentru aproape toate genele de pe cromozomul 21.

FIGURA 2-12 Mecanisme care conduc la sindromul Down: un pedigree în care mama este normală din punct de vedere fenotipic, dar este o purtătoare echilibrată pentru o translocare robertsoniană 14;21. Ea transmite atât cromozomul de translocare, cât şi un cromozom normal 21 fiului ei, care moşteneşte şi un cromozom normal 21 de la tatăl său. Trei copii ale cromozomului 21 la fiu provoacă sindromul Down. (Adaptat de la Nussbaum RL et al. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, a 7-a ed. Saunders Elsevier, 2007.)

Manifestări clinice

Sindromul Down este cea mai frecventă cauză identificabilă a dizabilităţii intelectuale, care apare la aproximativ o dată la fiecare 700 de născuţi vii şi reprezentând 1520% din populaţia cu dizabilităţi intelectuale. Probabilitatea de a concepe un copil cu sindrom Down este legată exponenţial de creşterea vârstei materne. Din punct de vedere istoric, deoarece programele de screening au fost oferite femeilor însărcinate cu vârsta mai mare de 35 de ani (Figura 2-13), majoritatea copiilor cu sindrom Down s-au născut din femei sub 35 de ani. Recomandările actualizate, totuşi, recomandă ca screeningul să fie oferit tuturor femeilor însărcinate, indiferent de vârstă. Când nu este identificat prenatal, sindromul Down este de obicei suspectat la scurt timp după naştere din prezenţa trăsăturilor faciale şi dismorfice caracteristice, cum ar fi brahicefalie, pliuri epicantale, urechi mici, pliuri transversale palmare şi hipotonie (Tabelul 2-4). Aproximativ 50% dintre copiii afectaţi au malformaţii cardiace congenitale care vin la asistenţă medicală în perioada perinatală imediată din cauza problemelor cardiorespiratorii. Suspiciunea puternică a afecţiunii din motive clinice este de obicei confirmată prin teste moleculare în 2-3 zile.

FIGURA 2—13 Relaţia dintre sindromul Down şi vârsta maternă. Frecvenţa sindromului Down creşte exponenţial odată cu creşterea vârstei materne. Frecvenţa la amniocenteză (simboluri albastre) este puţin mai mare decât la sugarii născuţi vii (simboluri negre), deoarece avorturile spontane sunt mai probabile la fetuşii cu sindrom Down. (Date de la Scriver CR et al, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, a 8-a ed. McGraw-Hill, 2001.)

TABELUL 2—4 Caracteristicile fenotipice ale trisomiei 21.

Date de la Sc river CR et al, eds. Bazele metabolice şi moleculare ale bolilor moştenite. a 7-a ed. McGraw-Hill, 1995.

Multe anomalii minore şi majore apar cu o frecvenţă crescută în sindromul Down, totuşi doi indivizi afectaţi au rareori acelaşi set de anomalii şi multe anomalii unice pot fi observate la indivizii neafectaţi. De exemplu, incidenţa unei plie palmare transversale în sindromul Down este de aproximativ 50%, de zece ori mai mare decât a populaţiei generale, totuşi majoritatea indivizilor la care pliurile palmare transversale sunt singura caracteristică neobişnuită nu au sindromul Down sau orice altă boală genetică.

Istoria naturală a sindromului Down în copilărie se caracterizează în principal prin întârziere în dezvoltare, restricţie de creştere şi imunodeficienţă. Întârzierea dezvoltării este de obicei evidentă până la vârsta de 3-6 luni ca eşecul de a atinge etapele de dezvoltare adecvate vârstei şi afectează toate aspectele funcţiei motorii şi cognitive. IQ-ul mediu este

între 30 şi 70 şi scade odată cu vârsta. Cu toate acestea, există o gamă considerabilă a gradului de dizabilitate intelectuală la adulţii cu sindrom Down şi mulţi indivizi afectaţi pot trăi semi-independent. În general, abilităţile cognitive sunt mai limitate decât performanţa afectivă şi doar o minoritate dintre indivizii afectaţi sunt sever afectaţi. Restrângerea creşterii liniare este moderată, iar majoritatea adulţilor cu sindrom Down au staturi cu 2-3 abateri standard sub cea a populaţiei generale. În schimb, creşterea în greutate în sindromul Down prezintă o creştere uşoară proporţională în comparaţie cu cea a populaţiei generale, iar majoritatea adulţilor cu sindrom Down sunt supraponderali. Deşi susceptibilitatea crescută la infecţii este o caracteristică clinică comună la toate vârstele, natura anomaliei de bază nu este bine înțeleasă, iar anomaliile de laborator pot fi detectate atât în imunitatea umorală, cât şi în cea celulară.

Una dintre cele mai răspândite şi dramatice trăsături clinice ale sindromului Down - debutul prematur al bolii Alzheimer - nu este evidentă până la vârsta adultă. Deşi demenţa sinceră nu este detectabilă clinic la toţi adulţii cu sindrom Down, incidenţa modificărilor neuropatologice tipice - plăci senile şi încurcături neurofibrilare - este de aproape 100% până la vârsta de 35 de ani. Cauzele majore de morbiditate în sindromul Down sunt bolile cardiace congenitale, infecţiile şi leucemia. Speranţa de viaţă depinde în mare măsură de prezenţa bolilor cardiace congenitale; supravieţuirea până la vârsta de 10 şi 30 de ani este de aproximativ 60% şi, respectiv, 50% pentru persoanele cu boală cardiacă congenitală şi de aproximativ 85% şi respectiv 80% pentru persoanele fără boală cardiacă congenitală.

Fiziopatologia

Apariţia markerilor moleculari pentru diferite porţiuni ale cromozomului 21 a oferit informaţii considerabile despre când şi cum apare materialul cromozomial suplimentar în sindromul Down, iar Proiectul genomului uman a oferit o listă cu aproximativ 230 de gene găsite pe cromozomul 21. În schimb, se ştie mult mai puţin despre motivul pentru care doza crescută de gene pentru cromozomul Down ar trebui să producă caracteristicile clinice ale sindromului 21.

Pentru trisomia 21 (47,XX+21 sau 47,XY+21), markerii citogenetici sau moleculari care fac diferenţa între copiile materne şi paterne ale cromozomului 21 pot fi utilizaţi pentru a determina dacă ovulul sau spermatozoidul au contribuit la copia suplimentară a cromozomului 21. Nu există diferenţe clinice evidente, ceea ce sugerează diferenţe individuale între aceste două tipuri de trisomie. nu joacă un rol semnificativ în patogeneza sindromului Down. Dacă ambele copii ale cromozomului 21 purtate de fiecare părinte pot fi distinse, este de obicei posibil să se determine dacă evenimentul de non-disjuncţie care duce la un gamet anormal a avut loc în timpul anafazei meiozei I sau meiozei II (Figura 2-14). Astfel de studii arată că aproximativ 75% din cazurile de trisomie 21 sunt cauzate de un cromozom matern extra, că aproximativ 75% dintre evenimentele de nondisjuncţie (atât materne cât şi paterne) apar în meioza I şi că atât evenimentele materne cât şi paterne de nondisjuncţie cresc odată cu vârsta maternă înaintată.

FIGURA 2—14 Nondisjuncţia are consecinţe diferite, în funcţie de faptul dacă apare la meioza I sau la meioza II. Gametul anormal are două copii ale unui anumit cromozom. Când apare nedisjuncţia la meioza I, fiecare dintre copii provine dintr-un cromozom diferit; totuşi, când apare nedisjuncţia la meioza II, fiecare dintre copii provine din acelaşi cromozom. Atât polimorfismele citogenetice, cât şi cele moleculare pot fi utilizate pentru a determina stadiul şi părintele în care a avut loc nondisjuncţia. (Adaptat, cu permisiune, de la Thompson MW et al. Genetics in Medicine, a 5-a ed. Saunders, 1991. Copyright © Elsevier.)

Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica de ce incidenţa sindromului Down creşte odată cu vârsta maternă înaintată (vezi Figura 2-13). Majoritatea dezvoltării celulelor germinale la femele sunt finalizate înainte de naştere; ovocitele se opresc la profaza meiozei I (stadiul dictiotenului) în al doilea trimestru de gestaţie. O propunere sugerează că anomaliile biochimice care afectează capacitatea cromozomilor perechi de a se disjunge se acumulează în mod normal în aceste celule în timp şi că, fără o sursă regenerabilă de ouă proaspete, proporţia de ouă supuse nedisjuncţiei creşte odată cu vârsta maternă. Cu toate acestea, această ipoteză nu explică de ce relaţia dintre incidenţa trisomiei 21 şi vârsta maternă avansată este valabilă pentru evenimentele de non-disjuncţie paternă şi maternă.

O altă ipoteză propune că modificările structurale, hormonale şi imunologice care apar în uter cu vârsta înaintată produc un mediu mai puţin capabil să respingă un embrion anormal din punct de vedere al dezvoltării. Astfel, un uter mai în vârstă ar fi mai probabil să susţină un conceptus trisomie 21 la termen, indiferent de părintele care a contribuit cu cromozomul suplimentar. Această ipoteză poate explica de ce erorile de non-disjuncţie paternă cresc odată cu vârsta maternă înaintată. Totuşi, nu explică de ce incidenţa sindromului Down rezultat din rearanjamente cromozomiale (vezi discuţia ulterioară) nu creşte odată cu vârsta maternă.

Acestea şi alte ipoteze nu se exclud reciproc şi este posibil ca o combinaţie de factori să fie responsabilă pentru relaţia dintre incidenţa trisomiei 21 şi vârsta maternă avansată. O serie de factori de mediu şi genetici au fost consideraţi drept posibile cauze ale sindromului Down, inclusiv expunerea la cofeină, alcool, tutun sau radiaţii şi probabilitatea de a avea una sau mai multe gene care ar predispune la nondisjuncţie. Deşi este dificil să excludem toate aceste posibilităţi din consideraţie ca factori minori, nu există dovezi că oricare dintre aceşti factori joacă un rol în sindromul Down.

Riscul de recurenţă pentru trisomia 21 nu este modificat semnificativ de copiii afectaţi anterior. Cu toate acestea, aproximativ 5% dintre cariotipurile sindromului Down au 46 mai degrabă decât 47 de cromozomi ca urmare a translocaţiilor robertsoniene care implică de obicei cromozomii 14 sau 22. După cum este descris, acest tip de anomalie nu este asociat cu vârsta maternă crescută; cu toate acestea, la aproximativ 30% dintre astfel de indivizi, evaluarea citogenetică a părinţilor relevă o aşa-numită rearanjare echilibrată, cum ar fi 45,XX,+t(14q;21q). Deoarece cromozomul de translocare robertsonian se poate împerechea

cu ambii cromozomi acrocentrici unici componente la meioză, probabilitatea de segregare care să conducă la gameți dezechilibrati este semnificativă (Figura 2-15), iar riscul de recurență pentru părintele cu cariotip anormal este mult mai mare decât pentru trisomia 21 (Tabelul 25). Aproximativ 1% dintre cariotipurile sindromului Down prezintă mozaicism în care unele celule sunt normale, iar unele anormale. Mozaicismul somatic pentru trisomia 21 sau alte afecțiuni aneuploide poate apărea inițial fie prezigotic, fie postzigotic, corespunzând nedisjuncției în meioză sau, respectiv, mitoză. În primul caz (în care un zigot este conceput dintr-un gamet aneuploid), cromozomul suplimentar este probabil pierdut mitotic într-o clonă de celule în timpul embriogenezei timpurii. Gama de fenotipuri observate în trisomia 21 mozaic este mare, variind de la dizabilitate intelectuală ușoară cu trăsături dismorfice subtile până la sindromul Down „tipic" și nu se corelează cu proporția de celule anormale detectate în limfocite sau fibroblaste. Cu toate acestea, în medie, dizabilitățile intelectuale în trisomia 21 mozaică este în general mai ușoară decât în trisomia 21 nonmozaică.

FIGURA 2—15 Tipuri de gameți produși la meioză de un purtător al unei translocații robertsoniene. Într-un purtător echilibrat pentru o translocație robertsoniană, diferite tipuri de segregare la meioză duc la mai multe tipuri diferite de gameți, inclusiv cei care sunt complet normali (A), cei care ar da naștere la alți purtători de translocare echilibrați (B) și cei care ar da naștere la descendență aneuploide (C).

TABELUL 2—5 Riscul pentru sindromul Down în funcție de sexul parental și cariotip.

Date de la Striver CR et al, eds. Bazele metabolice și moleculare ale bolilor moștenite, ed. a 7-a. McGraw-Hill, 1995.

Principii genetice

O întrebare fundamentală în înțelegerea relației dintre un cromozom 21 suplimentar și caracteristicile clinice ale sindromului Down este dacă fenotipul este cauzat de expresia genică anormală sau de o constituție cromozomială anormală. Un principiu important derivat din studiile îndreptate către această întrebare este cel al dozării genelor, care afirmă că cantitatea de produs genetic produs per celulă este proporțională cu numărul de copii prezente ale acelei gene. Cu alte cuvinte, cantitatea de proteină produsă de toate sau aproape toate genele care se află pe cromozomul 21 este de 150% din normal în celulele trisomiei 21 și de 50% din normal în celulele monosomiei 21. Astfel, spre deosebire de cromozomul X, nu există un mecanism de compensare a dozei care să opereze pe gene autozomale.

Dovezile experimentale susţin, în general, opinia că fenotipul sindromului Down este cauzat de expresia crescută a genelor specifice şi nu de un efect dăunător nespecific al aneuploidiei celulare. Rareori, analiza cariotipă a unui individ cu sindrom Down dezvăluie o rearanjare cromozomială (de obicei o translocare reciprocă dezechilibrată) în care doar o porţiune foarte mică a cromozomului 21 este prezentă în trei copii per celulă (Figura 2-16). Aceste observaţii sugerează că poate exista o regiune critică a cromozomului 21, care, atunci când este prezentă în trei exemplare, este atât suficientă, cât şi necesară pentru a produce sindromul Down.

FIGURA 2-16 Regiunea critică a sindromului Down (DS). Rareori, persoanele cu sindrom Down vor avea rearanjamente cromozomiale care cauzează trisomie doar pentru o porţiune a cromozomului 21. Genele APP, SOD1, ETS2, CRYA1 şi CBS codifică proteine (precursor de amiloid, superoxid dismutază, factorul de transcripţie Ets2, cristalină şi, respectiv, câstalină) un rol în patogeneza sindromului Down. Analiza a două seturi de indivizi (indicate prin cele două linii verticale) sugerează că genele responsabile pentru sindromul Down se află în regiunea de suprapunere. (Reprodus, cu permisiunea, din Thompson MW et al. Genetics in Medicine, a 5-a ed. Saunders, 1991.)

Conceptul că modificarea dozei genetice a unui grup de gene strâns legate poate produce un fenotip clinic distinct este susţinut şi de observaţia că un număr tot mai mare de sindroame de anomalii congenitale s-au dovedit a fi cauzate de aşa-numitul număr de copii sau de variante structurale, adesea mediate de segmente omoloage de ADN care se află la ambele capete ale punctelor de deleţie şi/sau inserţie. Astfel de variante structurale, care pot fi detectate cu uşurinţă cu tehnici genetice moleculare, au ca rezultat o creştere şi/sau scădere a numărului de copii ale genei pentru una sau mai multe gene. Sindroamele genice contigue, descrise în Tabelul 2-6, sunt în general rare, dar au jucat roluri importante în extinderea înţelegerii noastre a fiziopatologiei stărilor aneuploide.

TABELUL 2-6 Fenotipul şi cariotipul unor sindroame genetice contigue.

Purtătorii pentru translocaţiile robertsoniene care implică cromozomul 21 pot produce mai multe tipuri diferite de gameţi dezechilibrati (vezi Figura 2-15). Cu toate acestea, riscul empiric pentru un astfel de purtător care poartă un sugar cu sindrom Down este mai mare decât pentru alte afecţiuni aneuploide, în parte pentru că embrionii cu alte tipuri de aneuploidii sunt susceptibile de a duce la avorturi spontane la începutul dezvoltării. Astfel, consecinţele trisomiei asupra dezvoltării embrionare şi fetale sunt proporţionale cu numărul de gene exprimat la 150% din nivelurile lor normale. Deoarece monosomia pentru cromozomul 21 (şi pentru alţi autozomi) nu este practic observată la copiii născuţi vii, o linie similară de raţionament sugerează că o reducere cu 50% a expresiei genelor este mai severă decât o creştere cu 50%. În cele din urmă, purtătorii de translocare robertsonieni de

sex feminin prezintă riscuri de recurenţă empirice mult mai mari decât purtătorii de sex masculin, ceea ce sugerează că (1) răspunsurile selective împotriva aneuploidiei pot opera atât asupra celulelor gametice, cât şi asupra celulelor somatice şi (2) spermatogeneza este mai sensibilă la aneuploidie decât la oogeneză.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile comune ale varietăţii diferitelor anomalii cariotipice care duc la sindromul Down?

Care sunt categoriile majore de anomalii ale sindromului Down şi care este istoria lor naturală?

Explicaţi de ce trisomia 21 este asociată cu o gamă atât de largă de fenotipuri, de la dizabilităţi intelectuale uşoare până la sindromul Down „tipic".

IMPACTUL PROIECTULUI GENOMULUI UMAN ŞI AL SECVENȚIRII GENOMULUI ASUPRA FIZIOPATOLOGIEI

Scopul major al Proiectului Genomului Uman a fost de a determina identitatea şi de a obţine o înţelegere a tuturor genelor fiinţelor umane şi de a aplica aceste informaţii la diagnosticarea şi tratamentul bolilor umane. O colaborare internaţională, în care eforturile SUA au fost coordonate de Institutul Naţional de Cercetare a Genomului Uman, a atins o etapă primară în 2003, când a fost determinată secvenţa de ADN a genomului uman de aproximativ 3 miliarde de nucleotide.

Înţelegerea funcţiei tuturor genelor umane a fost facilitată prin determinarea secvenţelor genomului pentru alte organisme vii. Unii sunt strâns înrudiţi cu oamenii pe o scară de timp evolutivă, cum ar fi cimpanzeul, al cărui genom este aproximativ 98% acelaşi cu cel al oamenilor şi al cărui ultim strămoş comun cu oamenii a trăit acum aproximativ 6 milioane de ani. Altele sunt mai îndepărtate, cum ar fi şoarecele de laborator, musca fructelor sau drojdia de brutărie, dar cu toate acestea servesc ca organisme model valoroase pentru biologii experimentali. Chiar şi şoarecele de laborator, al cărui ultim strămoş comun cu oamenii a trăit acum aproximativ 100 de milioane de ani, împărtăşeşte peste 95% din genele sale cu genomul uman. Aceste consideraţii subliniază principiul genetic important conform căruia procesele de evoluţie au lăsat urme moleculare valoroase care pot fi folosite pentru a afla mai multe despre biologia umană.

Un progres important al Proiectului Genomului Uman în ultimul deceniu a fost un catalog al variaţiilor genetice umane comune, denumit de obicei HapMap (denumită „Harta Haplotipului"), în care milioane de SNP au fost genotipizate în rândul indivizilor cu ascendenţă genetică diversă, inclusiv populaţii din Asia, Africa, America şi Europa. Deoarece diferenţele genetice comune sunt un factor determinant major al susceptibilităţii la afecţiuni precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea şi schizofrenia, un obiectiv principal al HapMap este de a dezvolta o înţelegere moleculară a acelor determinanţi. Foarte important, catalogul HapMap al variaţiei genetice umane comune face

posibilă prezicerea variaţiei secvenţei ADN pentru anumite segmente ale genomului, chiar şi atunci când acea secvenţă nu a fost măsurată direct. Motivul de bază este că, în cele mai multe cazuri, SNP-urile strâns legate nu sunt distribuite în mod independent între oameni, dar sunt asociate nealeatoriu în grupuri cunoscute sub numele de blocuri haplotip. De exemplu, dacă două SNP-uri strâns legate sunt găsite fiecare la o frecvenţă de 30%, cromozomii care poartă ambele SNP-uri pot exista la o frecvenţă considerabil diferită de 9%, care ar fi predicţia dacă cele două SNP-uri ar fi complet independente. Acest fenomen, denumit asociere alelică sau dezechilibru de legătură, este un rezultat al evoluţiei umane şi al istoriei populaţiei; măsura în care SNP-urile noi (care apar prin mutaţie) devin separate de SNP-urile apropiate (prin recombinare) depinde de distanţa dintre SNP-urile adiacente şi de efectele istoricului populației asupra șanselor de recombinare.

Ideea că măsurarea variaţiei genetice umane la scară largă a genomului ar putea oferi o perspectivă asupra bolilor comune precum hipertensiunea arterială, schizofrenia şi cancerul subliniază perspectiva că există un spectru de boli genetice de la afecţiuni rare moştenite în mod mendelian (care au fost subiectul major al acestui capitol) până la aşa-numitele boli genetice sau multifactoriale, influenţate de o combinaţie de boli genetice complexe sau multifactoriale si sansa. Identificarea componentelor genetice ale condiţiilor multifactoriale este un obiectiv important al domeniului epidemiologiei genetice, în care proiectele de studii bazate pe epidemiologie sunt aplicate populațiilor a căror structură familială este incertă sau necunoscută, iar măsurătorile SNP în genele candidate sunt tratate ca factori de risc ipotetici. De exemplu, alela epsilon 4 a genei apolipoproteinei E (APOE4) se găseşte la aproximativ 15% din populaţie şi creşte riscul atât de ateroscleroză, cât şi de boala Alzheimer cu debut tardiv. Cu toate acestea, APOE4 este doar una dintre multele gene care influențează susceptibilitatea la aceste condiţii importante, iar un obiectiv major al HapMap este de a identifica şi caracteriza acele gene, atât pentru a dezvolta noi tratamente, cât şi pentru a oferi cât mai multe informaţii medicilor şi pacienţilor lor cu privire la susceptibilitatea bolii în funcţie de genetică.

Într-adevăr, astăzi există multă entuziasm cu privire la potenţialul medicinei genetice personalizate, în parte datorită progreselor recente în mai multe domenii diferite. În primul rând, progresele tehnologice fac acum posibilă măsurarea eficientă a variaţiei la milioane de SNP-uri în probe individuale de pacient ca test de laborator de rutină. Aceste tipuri de teste au fost aplicate la mii de indivizi în aşa-numitele studii caz-control pentru a identifica anumite SNP care apar mai mult sau mai puţin frecvent în cazuri faţă de martori. În al doilea rând, progresele în proiectarea şi analiza acestui tip de abordare, cunoscută sub numele de studiu de asociere la nivelul genomului (GWAS), au avut mare succes în identificarea de noi determinanţi genetici pentru obezitate, diabet, boala inflamatorie intestinală, boala coronariană şi alte afecţiuni comune.

Un al doilea progres important în proiectul genomului uman a fost impulsul de a dezvolta noi abordări tehnologice pentru secvenţierea ADN-ului eficientă şi ieftină. Aşa-numitele instrumente de secvenţiere de ultimă generaţie folosesc o combinaţie inovatoare de principii biologice moleculare, computaţionale şi optice şi au revoluţionat abordarea

noastră față de cercetarea biomedicală și îngrijirea medicală. Amploarea progresului tehnologic este uluitoare: secvențierea primului genom uman a costat câteva miliarde de dolari și a necesitat efortul mai multor mii de oameni de știință de-a lungul unui deceniu; astăzi, un singur tehnician de laborator poate secvența un genom pe un instrument de bancă pentru o mie de dolari. Această tehnologie avansată de secvențiere a dus la generarea de cantități mari de date de secvențe, care necesită tehnologii bioinformatice la fel de avansate pentru analiză și interpretare.

Disponibilitatea și costul scăzut al secvențierii genomului au un impact enorm asupra abordării noastre privind diagnosticul și înțelegerea patofiziologică a bolii genetice. De exemplu, capacitatea de a compara secvențe întregi ale genomului (sau secvențe parțiale ale regiunilor care codifică proteinele sau exomi) ale indivizilor afectați de sindroame rare duce rapid la identificarea de variante patogene care provoacă mii de afecțiuni diferite, inclusiv forme moștenite recesiv de osteogeneză imperfectă, multe afecțiuni inexplicabile, cum ar fi neuropsihie și dipsihie intelectuală. autism. În plus, capacitatea de a compara secvențe de genom ale diferitelor țesuturi sau probe de biopsie de la același individ permite o perspectivă fără precedent asupra patofiziologiei multor tipuri de cancer, identificând, de exemplu, un catalog de modificări ale secvenței ADN care au avut loc și, în unele cazuri, au contribuit la progresia cancerelor de sânge, tumorilor cerebrale, cancerului de sân, cancerului și melanomului.

Viitorul medicinei genetice va fi în mare măsură informat de aceste progrese; Mulți oameni de știință își imaginează că testele de laborator puternice, dar ieftine, care măsoară variația genetică în întregul genom, vor fi în curând utilizate de rutină pentru a prezice susceptibilitatea individuală la boli comune și rare și pentru a lua măsurile adecvate pentru a interveni și/sau a modifica cursul acestor afecțiuni. De exemplu, persoanele cu risc crescut pentru anumite tipuri de cancer pot beneficia de programe de screening agresive.

Diferențele genetice pot ajuta, de asemenea, la identificarea subgrupurilor de pacienți al căror curs este probabil să fie mai mult sau mai puțin sever și care pot răspunde la un anumit tratament. Ultima abordare face parte din domeniul mai larg al farmacogenomicii, în care variația secvenței a sutelor de gene care influențează absorbția, metabolismul și excreția medicamentelor este un factor determinant major al echilibrului dintre eficacitatea farmacologică și toxicitate. S-ar putea imagina, de exemplu, că testele pentru diferențele specifice de nucleotide într-un set de gene unice pentru o anumită situație ar putea fi utilizate pentru a ajuta la prezicerea răspunsului fiziopatologic la afectarea hepatică alcoolică, tipul de regim utilizat pentru tratarea leucemiei și cursul bolilor infecțioase precum tuberculoza sau infecția cu HIV.

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 741-44 pentru răspunsuri)

CAZUL 1

Un băieţel de 4 ani este adus cu durere şi umflare a coapsei drepte după o cădere în casă. Un film cu raze X relevă o fractură acută a femurului drept. Interogarea mamei dezvăluie că băiatul a avut alte două fracturi cunoscute - humerusul stâng şi tibia stângă - ambele cu traumatisme minime. Istoricul familiei este remarcabil pentru o problemă osoasă în timpul copilăriei la tatăl băiatului, care s-a ameliorat pe măsură ce acesta a devenit adult. Se pune un diagnostic de osteogeneză imperfectă.

Întrebări

Care sunt cele patru tipuri de osteogeneză imperfectă? Cum se transmit genetic?

Care două tipuri sunt cel mai probabil la acest pacient? Cum ar putea fi ele distinse clinic?

O analiză ulterioară duce la un diagnostic de osteogeneză imperfectă de tip I.

La ce caracteristici clinice se poate aştepta băiatul la viaţa adultă?

Care este patogeneza bolii acestui pacient?

CAZUL 2

O fată nou-născută este testată pozitiv pentru fenilcetonurie (PKU) la un examen de screening al nou-născutului. Rezultatele unui test seric de confirmare facut la varsta de 2 saptamani sunt si ele pozitive, stabilind diagnosticul de PKU.

Întrebări

Care sunt defectele metabolice la persoanele cu PKU?

Cum duc aceste defecte la boli clinice la persoanele care nu sunt tratate cu restricţii alimentare adecvate pentru PKU?

Care este modelul genetic al moştenirii? Care sunt câteva explicaţii posibile pentru motivul pentru care gena pentru afecţiune a persistat în fondul genetic, în ciuda dezavantajelor evidente pentru persoanele afectate?

CAZUL 3

O tânără este trimisă pentru consiliere genetică. Are un băieţel de 3 ani cu întârziere în dezvoltare şi hiperextensibilitate articulară mică. Pediatrul a diagnosticat retard mintal asociat X fragil. În prezent, este însărcinată cu al doilea copil la 14 săptămâni de gestaţie. Istoria familiei este neremarcabilă.

Întrebări

Care este mutaţia genetică responsabilă pentru retardul mintal fragil asociat X-ului? Cum cauzează sindromul clinic de întârziere în dezvoltare, hiperextensibilitate articulară, testicule mari şi anomalii faciale?

Care părinte este purtătorul probabil al mutaţiei genetice? Explica

de ce acest părinte şi bunicii sunt neafectaţi fenotipic.

Care este probabilitatea ca copilul nenăscut să fie afectat?

CAZUL 4

Un băiat de 16 ani prezintă înrăutăţirea vederii în ultimele 2 luni. Mai întâi a observat că avea probleme cu vederea centrală la ochiul drept, văzând o pată întunecată în centrul câmpului vizual. Pata întunecată devenise mai mare în timp şi, de asemenea, dezvoltase o pierdere centrală a vederii la ochiul stâng. Doi dintre unchii săi materni au avut pierderea vederii, dar mama lui şi un alt unchi matern şi două mătuşi materne nu au avut dificultăţi vizuale. Nimeni din partea tatălui său nu a fost afectat. Examenul fizic evidenţiază microangiopatie şi tortuozitate vasculară a retinei. Testele genetice confirmă diagnosticul de neuropatie optică ereditară Leber.

Întrebări

Care este defectul central în neuropatia optică ereditară Leber (LHON)?

Cum se moşteneşte această tulburare şi care este principiul heteroplasmiei?

Ce explică faptul că bărbaţii sunt mult mai probabil să fie afectaţi decât femeile?

CAZUL 5

O femeie de 40 de ani, căsătorită recent şi însărcinată pentru prima dată, vine la clinică cu o întrebare despre şansele de a avea „un copil cu sindromul Down".

Întrebări

Care este rata de apariţie a sindromului Down în general

populatie? Care sunt unele dintre caracteristicile clinice comune?

Ce anomalii genetice majore sunt asociate cu sindromul Down? Cum ar putea aceste anomalii să conducă la caracteristicile clinice ale sindromului?

Cum ar putea vârsta acestei femei să contribuie la riscul ei de a avea un copil cu sindrom Down?

CAZUL 6

O tânără de 25 de ani a născut recent un bebeluş diagnosticat cu sindromul Down. Nici ea, nici tatăl copilului nu au antecedente personale sau familiale de sindrom Down. Cariotiparea părinţilor arată că mama are o translocaţie robertsoniană echilibrată: 45,XX,+t(14q;21q).

Întrebări

Care sunt caracteristicile fenotipice comune ale bebelușilor cu sindrom Down?

Care este șansa ca acest cuplu să aibă un copil ulterior cu sindrom Down?

De ce materialul genetic suplimentar al cromozomului 21 duce la sindromul Down?

REFERINȚE

Osteogeneza imperfectă

Forlino A și colab. Osteogeneza imperfectă. Lancet. 2016 Apr 16;387(10028):1657-71. [PMID: 26542481]

Marom R și colab. Strategii terapeutice farmacologice și biologice pentru osteogeneza imperfectă. sunt J

Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Dec;172(4):367-83. [PMID: 27813341]

Van Dijk FS și colab. Osteogeneza imperfectă: diagnostic clinic, nomenclatură și evaluare a severității. sunt J

Med Genet A. 2014 Jun;164A (6):1470-81. [PMID: 24715559]

fenilcetonurie

Blau N. Genetica fenilcetonuriei: atunci și acum. Hum Mutat. 2016 iunie;37(6):508-15. [PMID: 26919687]

Hood A și colab. Variabilitatea controlului fenilalaninei prezice IQ-ul și abilitățile executive la copiii cu fenilcetonurie. Mol Genet Metab. 2014 Apr;111(4):445-51. [PMID: 24568837]

Thomas J și colab; anchetatorii PRISM. Pegvaliază pentru tratamentul fenilcetonuriei: rezultatele unui program de studii clinice de fază 3 pe termen lung (PRISM). Mol Genet Metab. 2018 mai;124(1):27-38. [PMID: 29653686]

Singh RH și colab. Recomandări pentru managementul nutrițional al deficitului de fenilalanin hidroxilază. Genet Med. 2014 Feb;16(2):121-31. [PMID: 24385075]

Vockley J și colab. Deficitul de fenilalanin-hidroxilază: ghid de diagnostic și management. Genet Med. 2014 Feb;16(2):188-200. [PMID: 24385074]

Sindromul de retard mintal asociat X fragil

Grigsby J. The fragile X mental retardation 1 gene (FMR1): perspective istorice, fenotipuri, mecanism, patologie și epidemiologie. Clin Neuropsychol. 2016 Aug;30(6):815-33. [PMID: 27356167]

Kidd SA şi colab. Sindromul X fragil: o revizuire a problemelor medicale asociate. Pediatrie. 2014 noiembrie;134(5):995-1005. [PMID: 25287458]

Tassone F. Tehnologii avansate pentru diagnosticul molecular al sindromului X fragil. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(11):1465-73. [PMID: 26489042]

LHON, MERFF şi alte boli mitocondriale

Gorman GS şi colab. Boli mitocondriale. Nat Rev Dis Primers. 20 octombrie 2016;2:16080. [PMID: 27775730]

Meyerson C şi colab. Neuropatia optică ereditară Leber: perspective actuale. Clin Oftalmol. 26 iunie 2015;9:1165-76. [PMID: 26170609]

Parikh S şi colab. Diagnosticul şi managementul bolii mitocondriale: o declaraţie de consens din partea Societăţii de Medicină Mitocondrială. Genet Med. 2015 septembrie;17(9):689-701. [PMID: 25503498]

Sindromul Down

Grieco J şi colab. Sindromul Down: funcţionarea cognitivă şi comportamentală de-a lungul vieţii. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 iunie;169(2):135-49. [PMID: 25989505]

Taylor-Phillips S şi colab. Precizia testării prenatale non-invazive folosind ADN-ul fără celule pentru detectarea sindroamelor Down, Edwards şi Patau: o revizuire sistematică şi meta-analiză. BMJ Open. 18 ian 2016;6(1):e010002. [PMID: 26781507]

Vermeesch JR şi colab. Diagnosticul genetic prenatal şi preimplantare. Nat Rev Genet. 2016;17(10):643-56. [PMID: 27629932]

Proiectul genomului uman şi variaţia genetică umană

Ashley EA. Spre medicina de precizie. Nat Rev Genet. 2016 Aug 16;17(9):507-22. [PMID: 27528417] den Dunnen JT şi colab. Recomandări HGVS pentru descrierea variantelor de secvenţă: actualizare 2016. Zumzet

Mutat. 2016 iunie;37(6):564-9. [PMID: 26931183]

Goodwin S şi colab. Majoritatea: zece ani de tehnologii de secvenţiere de ultimă generaţie. Nat Rev Genet. 2016 mai 17;17(6):333-51. [PMID: 27184599]

Richards S şi colab. Standarde şi linii directoare pentru interpretarea variantelor de secvenţă: o recomandare comună de consens a Colegiului American de Genetică Medicală şi Genomică şi a Asociaţiei pentru Patologia Moleculară. Genet Med. 2015 mai;17(5):405-24. [PMID: 25741868]

Vissers LE şi colab. Studii genetice în dizabilităţile intelectuale şi tulburările conexe. Nat Rev Genet. 2016 ian;17(1):9-18. [PMID: 26503795]

CAPITOL

3

Tulburări ale sistemului imunitar

Jeffrey L. Kishiyama, MD, Jennifer J. Chang, MD și Suzanne M. Donovan, MD, MPH

Funcţia sistemului imunitar este de a proteja gazda de invazia organismelor străine, distingând „sine” de „non-sine”. Un sistem imunitar care funcţionează bine nu numai că protejează gazda de factori externi, cum ar fi microorganismele sau toxinele, dar previne şi respinge atacurile factorilor endogeni precum tumorile şi participă la repararea ţesuturilor. Un răspuns imun normal se bazează pe coordonarea atentă a unei reţele complexe de factori biologici, celule specializate, ţesuturi şi organe necesare pentru recunoaşterea agenţilor patogeni şi eliminarea ulterioară a antigenelor străine. Disfuncţia sau deficienţa componentelor sistemului imunitar duce la o varietate de boli clinice de expresie şi severitate variate, variind de la boală atopică la boli autoimune, imunodeficienţă primară şi cancer. Acest capitol prezintă fiziologia complexă a sistemului imunitar şi anomaliile care duc la boli de hipersensibilitate şi imunodeficienţă.

Sistemul imunitar constă atât din componente specifice antigenului, cât şi din componente nespecifice, care au funcţii distincte, dar care se suprapun. Sistemele imunitare mediate de anticorpi şi mediate de celule sunt adaptative, oferind specificitatea şi memoria antigenelor întâlnite anterior. Apărările nespecifice sau înnăscute includ barierele epiteliale, clearance-ul mucociliar, fagocitele, celulele dendritice, celulele limfoide înnăscute, mastocitele şi proteinele complementului. În ciuda faptului că sunt primitive din punct de vedere filogenetic şi lipsite de specificitate, aceste componente sunt esenţiale, deoarece sunt în mare parte responsabile pentru imunitatea naturală la o gamă largă de ameninţări de mediu şi microorganisme. Cunoaşterea componentelor şi fiziologiei imunităţii normale este esenţială pentru înţelegerea patofiziologiei bolilor sistemului imunitar.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A

SISTEMUL IMUN

ANATOMIE

Celulele sistemului imunitar

Componentele celulare majore ale sistemului imunitar constau din monocite şi macrofage, limfocite şi familia de celule granulocitare, inclusiv neutrofile, eozinofile, bazofile şi mastocite. Derivate din celule stem hematopoietice, aceste celule efectoare complet diferenţiate au receptori membranari pentru diferiţi chemoatractanţi, imunoglobuline, mediatori solubili şi proteine de suprafaţă celulară, care facilitează homingul celular, activarea sau distrugerea celulelor ţintă. În plus, este din ce în ce mai recunoscut faptul că multe tipuri de celule imune au subseturi, cu profiluri distincte de citokine şi markeri de suprafaţă.

Fagocitele mononucleare joacă un rol central în răspunsul imun. Macrofagele tisulare sunt derivate din monocite din sânge şi participă la procesarea antigenului şi la secreţia de mediatori vitali pentru iniţierea răspunsurilor imune specifice. Abundente în apropierea suprafeţelor mucoase şi recrutate în locurile de inflamaţie, aceste celule fagocită şi internalizează microorganismele şi resturile, apoi călătoresc către organele limfoide secundare unde procesează şi prezintă acel antigen într-o formă recunoscută de limfocitele T. În plus, macrofagele funcţionează ca celule efectoare pentru anumite tipuri de imunitate tumorală şi participă la repararea ţesuturilor prin promovarea angiogenezei şi a fibrozei.

Macrofagele sunt activate prin legarea moleculelor extracelulare de receptorii legaţi la suprafaţă. Receptorii pentru componenta complementului C3b (fragmente legate de complement, activate de microbi şi imunoglobuline legate de antigen; adică complexe imune) şi porţiunea Fc a ambelor molecule de imunoglobuline G şi E (IgG şi IgE) facilitează activarea şi fagocitoza atât prin căile imune specifice antigenului, cât şi nespecifice. Exprimând în mod constitutiv receptorii de tip toll (TLR), macrofagele recunosc, de asemenea, modele moleculare asociate patogenului şi leagă componentele patogenilor asociate care măresc activarea macrofagelor împotriva agenţilor patogeni intracelulari, îmbunătăţind ingestia microbiană şi uciderea prin sinteza enzimelor proteolitice, metaboliţilor acidului arahidonic şi metaboliţilor reactivi ai oxigenului. Macrofagele activate pot sintetiza şi elibera citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), IL-1 şi IL-6, care modelează răspunsurile imune, dar declanşează şi inflamaţie atât în sănătate, cât şi în boală.

Celulele dendritice împărtăşesc atribuţii ca celule santinelă şi celule prezentatoare de antigen (APC) ale sistemului imunitar înnăscut. Multe celule dendritice (de exemplu, celule Langerhans, oligodendrocite, celule Kupffer) întâlnesc microbi la suprafeţele epiteliale, împărtăşesc un precursor hematopoietic comun şi funcţionează pentru a procesa şi transporta antigenul de la suprafeţele pielii, respiratorii şi gastrointestinale (GI) către ţesuturile limfoide regionale. La fel ca macrofagele, celulele dendritice sunt foarte eficiente în prezentarea antigenului la limfocitele T, iniţiind răspunsuri imune adaptative şi completând funcţiile lor imune înnăscute.

Limfocitele exprimă receptori specializaţi, responsabili de recunoaşterea iniţială şi legarea de antigeni specifici. Ele sunt împărţite funcţional şi fenotipic în limfocite B şi T. Din punct de vedere structural, limfocitele B şi T nu pot fi distinse vizual unele de altele la microscop. Ele pot fi enumerate prin fenotipizare citometrică în flux sau prin metode imunohistochimice. Aproximativ 70-80% din limfocitele sanguine circulante sunt celule T (CD3), iar 10-15% sunt celule B (CD19); restul sunt denumite celule natural killer (NK) (CD56, CD161; cunoscute şi ca celule NK sau celule nule). Celulele derivate din timus (limfocitele T sau celulele T) sunt implicate în răspunsurile imune

celulare. Limfocitele B sau celulele B sunt implicate în răspunsurile umorale sau de anticorpi.

În timpul dezvoltării embrionare, precursorii celulelor T migrează în timus, unde dezvoltă unele dintre caracteristicile funcţionale şi de suprafaţă celulară ale celulelor T mature. Prin selecţie pozitivă şi negativă, clonele celulelor T autoreactive sunt eliminate, iar celulele T mature migrează către ţesuturile limfoide periferice. Acolo, ei intră în bazinul de limfocite cu viaţă lungă care recirculează din sânge în limfă. Toleranţa imună poate apărea central în timus sau periferic prin mecanisme de anergie indusă (hiposensibilitate funcţională), suprimare de către celulele T reglatoare (Treg) sau deleţie prin apoptoză (moartea celulară programată).

Numeroase subpopulaţii de celule T sunt acum apreciate, eterogene în ceea ce priveşte markerii lor de suprafaţă celulară şi caracteristicile funcţionale. Complexul receptor al celulelor T (TCR), exprimat pe celulele T helper-inductor (CD4+), recunoaşte peptidele antigenice, procesate şi prezentate pe suprafaţa APC-urilor. Modulate de o serie de factori co-stimulatori, celulele T CD4+ îmbunătăţesc funcţia celulelor fagocitare, amplifică producţia de imunoglobuline a celulelor B, recrutează leucocite, reglează inflamaţia şi promovează citotoxicitatea mediată de celulele T (CD8+). Celulele T CD4+ activate reglează răspunsurile imune prin contactul celulă la celulă şi prin elaborarea de factori solubili sau citokine.

Subseturile de celule T CD4+ sunt diferenţiate în funcţie de mediul de citokine, concentraţia de antigen, gradul de afinitate de legare a TCR şi natura APC şi pot fi identificate pe baza modelului lor de producţie de citokine. Adesea, subseturile de celule T CD4+ prezintă caracteristici autocrine, promovându-le propriile şi inhibând reciproc dezvoltarea altor subseturi. Un subset, celulele TH1, se dezvoltă în prezenţa IL-12, secretată de macrofagele activate, în special în prezenţa infecţiei cu organisme intracelulare. Celulele TH1 elaborează interferon-y (IFN-y) şi TNF, stimulând ingestia macrofagelor şi uciderea microbilor. Din punct de vedere patogenetic, celulele TH1 contribuie la reacţii de hipersensibilitate întârziată de tip IV, reacţii granulomatoase la tuberculină şi tulburări autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă şi scleroza multiplă. Subseturile de celule TH2 se dezvoltă în prezenţa IL-4 şi secretă IL-4, IL-5 şi IL-13, care facilitează răspunsurile umorale şi apărarea împotriva helminţilor. Subseturile TH2 joacă, de asemenea, un rol cheie în bolile atopice. Deoarece IL-4 şi IL-13 promovează producţia de IgE, iar IL-5 este un factor de proliferare şi diferenţiere pentru eozinofile, celulele TH2 au fost implicate în reacţiile mediate de eozinofile şi răspunsul la alergeni. Prin elaborarea IL-17, subseturile de celule TH17 par să stimuleze răspunsurile precoce ale celulelor fagocitare prin recrutarea neutrofilelor în locurile de infecţie şi inflamaţie acută. În imunodeficienţa primară cunoscută sub numele de sindrom hiper-IgE, dezvoltarea defectuoasă a celulelor TH17 se prezintă clinic cu o susceptibilitate crescută la infecţii bacteriene şi fungice ale pielii şi pulmonare.

Celulele T citotoxice sau „ucigaşe" (CTL) sunt celule T efectoare CD8+, generate în urma interacţiunii cu anumiţi antigeni străini, prezentaţi de celulele dendritice, în prezenţa citokinelor derivate din celulele T CD4+. CTL-urile sunt responsabile pentru

apărarea împotriva agenților patogeni intracelulari (de exemplu, viruși), imunitatea tumorală și respingerea grefei de organe. Majoritatea celulelor T ucigașe prezintă fenotipul CD8+, deși în anumite circumstanțe, celulele T CD4+ pot fi, de asemenea, citotoxice. CTL-urile își pot ucide ținta prin aderență celulă la celulă, liză osmotică sau prin inducerea apoptozei. CTL-urile participă la reacții de hipersensibilitate întârziate și, în unele cazuri, distrug celulele infectate. Leziunile tisulare rezultate pot contribui la imunopatologie.

Au fost descoperite o serie de subseturi suplimentare T-helper care contribuie la reglarea imunității. Celulele T reglatoare (Treg) modulează și inhibă răspunsurile imune, reglând astfel homeostazia și toleranța față de inflamație, alergie și autoimunitate. Celulele Treg suprimă celulele T-efectoare activate prin secretarea factorului de creștere transformant-0 (TGF-0) și IL-10, ambele citokine inhibitoare. Celulă Treg cel mai bine caracterizată exprimă receptori de mare afinitate pentru IL-2 (CD25) și FOXP3, un factor de transcripție care poate suprima boala autoimună. Pe suprafața celulelor FOXP3+ Treg, CTLA-4 (limfocitul T citotoxic

antigenul 4) se leagă de B7, un co-receptor pe APC, ceea ce duce la suprimarea răspunsurilor celulelor T mediate de APC. Mutațiile FOXP3 au fost asociate cu boala autoimună inflamatorie necontrolată, cunoscută sub numele de imunodereglare, poliendocrinopatie, sindromul X-linked enteropatiei (IPEX). Inducerea Treg-ului specific antigenului poate fi un mecanism major de acțiune al imunoterapiei cu alergeni pentru tratamentul rinitei alergice, astmului bronșic și al hipersensibilității la venin. Rolul major al celulelor B este de a se diferenția în celule plasmatice secretoare de anticorpi. Maturarea limfocitelor B are loc în stadii dependente de antigen și dependente de antigen. Dezvoltarea independentă de antigen are loc în măduvă, unde celulele pre-B se maturizează în celule B naive purtătoare de imunoglobuline (celule care nu au fost expuse anterior la antigen). Imunoglobulina de suprafață funcționează ca receptori de legare a antigenului celulelor B. În timpul maturării celulelor stem hematopoietice implicate în limfocite, genele care codifică situsurile de combinare a antigenului de pe moleculele de imunoglobulină sunt rearanjate, generând diversitatea imunologică extremă observată în celulele pre-B. Celulele B imature exprimă inițial IgM pe suprafața lor și mai târziu în dezvoltare coexprimă IgD. În timp ce majoritatea celulelor B naive care nu întâlnesc antigen supraviețuiesc doar câteva luni, o parte dintre cele activate prin procese dependente de celulele T devin celule B cu memorie cu viață lungă.

Celulele de memorie B și celulele plasmatice, care se găsesc predominant în foliculii primari și centrii germinali ai ganglionilor limfatici și ai splinei, exprimă alte izotipuri de imunoglobuline, cum ar fi IgA și IgG, și posedă capacitatea de răspunsuri imune secundare rapide la reexpunerea la antigen. În plus față de rolul lor de sinteză atât a imunoglobulinei legate de membrană, cât și a imunoglobulinei solubile, celulele B pot, de asemenea, să elibereze citokine și să funcționeze ca celule prezentatoare de antigen (APC).

Celulele nule includ probabil un număr de tipuri diferite de celule, inclusiv un grup numit celule NK. Aceste celule apar distincte de alte limfocite prin faptul că sunt puţin mai mari, cu un nucleol în formă de rinichi, au un aspect granular (limfocite granulare mari) şi exprimă markeri diferiţi de suprafaţă celulară (CD56, CD161), dar lipsesc receptorii de celule T specifici antigenului (CD3 sau TCR). Recrutate la locurile de inflamaţie, celulele NK posedă receptori de membrană pentru moleculele IgG (FcyR), facilitând citotoxicitatea mediată celulară dependentă de anticorpi (ADCC). Legarea unei celule acoperite cu anticorpi sau a unei substanţe străine declanşează eliberarea de perforină, o proteină care formează pori care provoacă citoliza. Alte funcţii ale celulelor NK includ uciderea celulară independentă de anticorpi, inducerea apoptozei în celulele care exprimă Fas şi răspunsuri imunomodulatoare la viruşi, malignitate şi ţesut transplantat printr-o eliberare puternică de IFN-y, TNF şi alte citokine cheie. Celulele limfoide înnăscute (ILC) seamănă morfologic şi funcţional cu celulele T, dar le lipseşte TCR şi, prin urmare, le lipseşte şi specificitatea antigenului. Producând citokine, ele contribuie la imunitatea înnăscută, cu roluri în apărarea împotriva virusurilor şi helminţilor, dar pot fi şi imunopatogene în inflamaţia alergică şi astm.

Leucocitele polimorfonucleare (neutrofile) sunt granulocite care fagocită şi distrug antigenele străine şi organismele microbiene. În reacţiile inflamatorii acute, aceştia sunt atraşi la locul antigenului de factori chemotactici, inclusiv complementul 5 activat de plasmă (C5a), leucotrienă B4 (LTB4), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), factorul de activare a IL-8 (PAF) şi factorul de activare a trombocitelor. Prezenţa receptorilor pentru complement C3b şi a regiunilor invariante/constante ale moleculelor IgG (Fcy) pe suprafaţa neutrofilelor facilitează, de asemenea, eliminarea microbilor opsonizaţi prin sistemul reticuloendotelial. Antigenii mai mici sunt fagocitaţi şi distruşi de enzimele lizozomale. Enzimele lizozomale eliberate local distrug particulele prea mari pentru a fi fagocitate. Neutrofilele conţin sau generează o serie de factori antimicrobieni, inclusiv metaboliţi oxidativi, superoxid şi peroxid de hidrogen, precum şi mieloperoxidaza, care catalizează producţia de hipoclorit şi enzime proteolitice, inclusiv colagenază, elastază şi catepsină B.

Eozinofilele se găsesc adesea în locurile inflamatorii sau în locurile de reactivitate imună şi joacă un rol crucial în apărarea gazdei împotriva paraziţilor. În ciuda multor asemănări funcţionale comune cu neutrofilele, eozinofilele sunt considerabil mai puţin eficiente decât neutrofilele la fagocitoză. Eozinofilele joacă atât un rol proactiv, cât şi un rol modulator în inflamaţie. Ei sunt atraşi de locul reacţiilor antigen-anticorp de PAF, C5a, chemokine, histamină şi LTB4. Când sunt stimulate, ei eliberează numeroşi factori inflamatori, inclusiv proteina de bază majoră (MBP), neurotoxina derivată din eozinofile, proteina cationică eozinofilă (ECP), peroxidaza eozinofilă, hidrolazele lizozomale şi LTC4. MBP distruge paraziţii, afectează bătaia ciliară şi provoacă exfolierea celulelor epiteliale respiratorii; de asemenea, poate declanşa eliberarea de histamină din mastocite şi bazofile. Produsele derivate din eozinofile pot juca un rol în dezvoltarea hiperreactivităţii căilor respiratorii.

Interleukina-5 (IL-5) este un factor primar de creştere pentru eozinofile, iar antagoniştii farmacologici actuali de IL-5 par a fi utili din punct de vedere clinic în tratamentul astmului derivat de eozinofile şi al bolilor căilor respiratorii.

Mastocitele, găsite în principal în ţesutul conjunctiv şi subcutanat, sunt celule bazofile care interacţionează cu mediul (de exemplu, pielea, conjunctiva, tractul respirator şi gastrointestinal). Au granule proeminente care sunt sursa multor mediatori ai hipersensibilităţii imediate şi au 30.000-200.000 de receptori membranari de suprafaţă celulară pentru fragmentul Fc al IgE. Atunci când o moleculă de alergen leagă doi anticorpi IgE adiacenţi asociaţi suprafeţei mastocitelor, activarea celulară dependentă de calciu duce la eliberarea atât a mediatorilor preformaţi, cât şi a mediatorilor nou generaţi. Mediatorii vasoactivi (de exemplu, histamina), mediatorii lipidici (de exemplu, prostaglandine/leucotriene), citokinele şi proteazele contribuie la inflamaţia acută şi la deteriorarea ţesuturilor observate cu activarea mastocitelor. Dincolo de IgE, mastocitele au şi receptori de suprafaţă pentru „anafilatoxine" (fragmente de complement activate, C3a, C4a şi C5a), citokine şi neuropeptide, cum ar fi substanţa P. Activarea prin aceste mecanisme non-IgE mediate poate contribui la imunitatea gazdei şi poate oferi legături între sistemele imunitar şi neuroendocrin. Şoarecii cu deficit de mastocite prezintă o vulnerabilitate deosebită la sepsis şi moarte rapidă după peritonită, posibil din cauza producţiei insuficiente de TNF în timpul infecţiei bacteriene. Mastocitele apar şi în zonele de vindecare a rănilor şi în boala pulmonară fibrotică. Experimental, s-a demonstrat că mediatorii derivaţi din mastocite promovează angiogeneza şi fibrogeneza, sugerând că prezenţa lor în aceste situsuri este relevantă din punct de vedere patologic.

Bazofilele sunt granulocite circulante cu proprietăţi similare mastocitelor tisulare. Deţinând receptori de mare afinitate pentru IgE (FceRI), ei mediază atât răspunsurile alergice imediate, cât şi cele târzii. Aceste celule eliberează mulţi dintre mediatorii potenţi ai bolilor inflamatorii alergice, inclusiv histamina, leucotrienele (LT), prostaglandinele (PG) şi PAF, toate având efecte semnificative asupra sistemului vascular şi asupra răspunsului inflamator.

Organe ale sistemului imunitar

Mai multe ţesuturi şi organe joacă roluri în apărarea gazdei şi sunt clasificate funcţional ca sistemul imunitar. La mamifere, organele limfoide primare sunt timusul şi măduva osoasă. Toate celulele sistemului imunitar sunt iniţial derivate din măduva osoasă. Celulele stem pluripotente se diferenţiază în populaţii de limfocite, granulocite, monocite, eritrocite şi megacariocite. Deficienţa sau disfuncţia celulei stem pluripotente sau a diferitelor linii celulare care se dezvoltă din aceasta poate duce la tulburări ale deficienţei imune de diferite expresii şi severitate.

Timusul, derivat din a treia şi a patra pungă faringiană embrionară, funcţionează pentru a produce limfocite T şi este locul diferenţierii iniţiale a limfocitelor T. Structura sa reticulară permite unui număr semnificativ de limfocite să migreze prin ea pentru a deveni celule

derivate din timus complet imunocompetente. Celulele T în curs de dezvoltare în cortexul timic sunt mai întâi selectate pozitiv pentru capacitatea lor de a recunoaşte autopeptidele (adică, complexul major de histocompatibilitate, MHC). În selecţia negativă ulterioară, celulele T care recunosc cu aviditate autopeptidele sunt distruse, eliminând astfel clonele autoreactive dăunătoare. În unele modele murine, bolile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, se pot dezvolta la şoarecii cu căi apoptotice defecte în celulele T care recunosc auto-antigenul. Timusul reglează, de asemenea, funcţia imună, secretând mai multe substanţe bioactive care promovează diferenţierea limfocitelor T şi sunt esenţiale pentru imunitatea mediată de limfocitele T.

La mamifere, ganglionii limfatici, splina şi ţesutul limfoid asociat intestinului sunt organe limfoide secundare conectate prin vase de sânge şi limfatice. Ganglionii limfatici sunt dispersaţi strategic în întreaga vasculară şi sunt principalele organe ale sistemului imunitar care furnizează şi localizează antigenul, promovând imunitatea adaptivă prin interacţiunea celulă-celulă şi activarea limfocitelor. Ganglionii limfatici au un cadru de celule şi fibre reticulare care sunt aranjate într-un cortex şi medular. Limfocitele B, precursorii celulelor producătoare de anticorpi sau plasmocite, se găsesc în cortex (foliculi şi centrii germinali), precum şi în medular. Limfocitele T se găsesc în principal în zonele medulare şi paracorticale ale ganglionului limfatic (Figura 3-1). Splina filtrează şi procesează antigenele din sânge şi este împărţită funcţional şi structural în zone de limfocite B şi limfocite T, similare cu cele ale ganglionilor limfatici. Splina elimină, de asemenea, celulele sanguine deteriorate şi complexele imune, inclusiv microbii acoperiţi cu anticorpi. Pierderea splinei, prin cauze traumatice sau splenectomie terapeutică, creşte susceptibilitatea gazdei la bacteriile încapsulate, care sunt în mod normal eliminate prin opsonizare şi fagocitoză în ţesutul splenic.

FIGURA 3—1 Anatomia unui ganglion limfatic normal. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Ţesutul limfoid asociat intestinului, adiacent epiteliului mucoasei, include amigdalele, peticele Peyer ale intestinului subţire şi apendicele, toate acestea facilitând răspunsurile imune la multitudinea de antigene şi microbi comensali ingeraţi. Ca şi ganglionii limfatici şi splina, aceste ţesuturi prezintă separare în zone dependente de limfocitele B şi dependente de limfocitele T. Răspunsurile imune ale mucoasei tind să genereze IgA specifică antigenului şi, cu unele antigene administrate oral, poate apărea mai degrabă anergia sau toleranţa celulelor T decât stimularea imună. Din ce în ce mai mult, microbiomul comensal al tractului gastrointestinal a fost recunoscut că modelează răspunsurile imune înnăscute şi adaptive atât locale, cât şi sistemice, influenţând atât sănătatea, cât şi boala (cum ar fi alergia sau autoimunitatea).

Mediatori inflamatori

Mediatorii sunt eliberaţi sau generaţi în timpul răspunsurilor imune pentru a coordona şi regla activităţile celulelor imune pentru a genera răspunsuri fiziologice sau citotoxice. Vizând multe tipuri de celule diverse, ele pot avea activităţi antivirale, proinflamatorii sau antiinflamatorii, pot acţiona local sau sistemic şi pot fi redundante în acţiunile lor (Tabelul 3-1). Mediatorii există fie într-o stare preformată în granulele mastocitelor şi bazofilelor, fie sunt nou sintetizaţi în momentul activării celulare. Conştientizarea sporită a efectelor imunologice şi fiziologice ale mediatorilor a condus la o mai bună înţelegere a imunopatologiei şi oferă potenţiale ţinte pentru viitoarele farmacoterapii.

TABELUL 3—1 Citokinele şi funcţiile lor.

reactanţi; promovează angiogeneza şi coagularea

Mediatorii preformaţi includ histamină, chemoatractanţi eozinofile şi neutrofile, proteoglicani (heparină, sulfat de condroitină) şi diverse enzime proteolitice. Histamina este o amină bioactivă, ambalată în granule intracelulare dense, care atunci când este eliberată se leagă de receptorii H1, H2 şi H3 legaţi de membrană, rezultând efecte fiziologice semnificative. Legarea de receptorii H1 determină contracţia muşchilor netezi, vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare şi stimularea glandelor mucoase nazale. Stimularea receptorilor H2 determină creşterea secreţiei de acid gastric, secreţie de mucus şi chemotaxia leucocitară. Histamina este importantă în patogeneza rinitei alergice, astmului alergic şi anafilaxiei.

Mediatorii nou generaţi includ kinine, PAF şi metaboliţi ai acidului arahidonic. În multe celule ale sistemului imunitar, acidul arahidonic, eliberat din straturile duble de fosfolipide ale membranei, este metabolizat fie prin calea lipoxigenazei pentru a forma leucotriene (LT) fie prin calea ciclooxigenazei pentru a forma prostaglandine (PG) şi tromboxani A2 şi B2 (TXA2 şi TXB2). LTB4 este un chimioatractant puternic pentru neutrofile. LTC4, LTD4 şi LTE4 constituie o substanţă de anafilaxie cu reacţie lentă, care are o potenţă spasmogenă a muşchilor netezi bronşici de 100-1000 de ori mai mare decât cea a histaminei şi care provoacă, de asemenea, dilatarea vasculară şi permeabilitatea vasculară.

Aproape toate celulele nucleate generează PG. Cele mai importante sunt PGD2, PGE2, PGF2 şi PGI2 (prostaciclina). Mastocitele umane produc cantităţi mari de PGD2, care provoacă vasodilataţie, permeabilitate vasculară şi constricţie a căilor respiratorii. Neutrofilele polimorfonucleare activate şi macrofagele generează PGF2a, un bronhoconstrictor şi PGE2, un bronhodilatator. PGI2 determină dezagregarea trombocitelor. TXA2 determină agregarea trombocitelor, constricţia bronşică şi vasoconstricţia.

Macrofagele, neutrofilele, eozinofilele şi mastocite generează PAF, care provoacă agregarea trombocitelor, vasodilataţia, creşterea permeabilităţii vasculare şi contracţia muşchilor netezi bronşici. PAF este cel mai puternic chemoatractant eozinofil descris şi joacă un rol în anafilaxie. Kininele sunt peptide vasoactive formate în plasmă atunci când kalicreina, eliberată de bazofile şi mastocite, digeră kininogenul plasmatic. Kininele, inclusiv bradikinina, contribuie la angioedemul uman şi la anafilaxia provocând contracţia lentă şi susţinută a muşchiului neted bronşic şi vascular, permeabilitatea vasculară, secreţia de mucus şi stimularea fibrelor dureroase. Antagoniştii bradicininei pot fi utilizaţi terapeutic pentru a trata umflarea care pune viaţa în pericol la pacienţii cu angioedem ereditar.

Citokine

Multe funcţii imune sunt reglate sau mediate de citokine, care sunt factori solubili secretaţi de celulele imune activate. Citokinele pot fi organizate funcţional în grupuri în funcţie de activităţile lor majore: (1) cele care promovează inflamaţia şi mediază imunitatea naturală, cum ar fi IL-1, IL-6, IL-8, TNF şi IFN-a; (2) cele care susţin inflamaţia alergică, cum ar fi IL-4, IL-5 şi IL-13; (3) cei cu activitate imunoreglatoare, cum ar fi IL-10, IL-12, TGF-p şi IFN-y; şi (4) cei care acţionează ca factori de creştere hematopoietici, cum ar fi IL-3, IL-7 şi GM-CSF (vezi Tabelul 3-1). Un grup de factori chemotactici numiţi chemokine reglează orientarea şi migrarea celulelor imune către locurile de inflamaţie. Virusul imunodeficienţei umane (HIV) poate exploata anumiţi receptori de chemokine pentru a infecta celulele gazdă, iar mutaţiile naturale în aceşti coreceptori de chemokine pot conferi o susceptibilitate sau rezistenţă la infecţie. Vizând celulele imune specifice sau mecanismele patogenetice, aplicaţiile terapeutice ale citokinelor sunt acum disponibile pentru o varietate de tulburări autoimune, inflamatorii, atopice şi hematologice.

Complement Cascades

Sistemul complement este o familie de proteine serice, care, atunci când sunt activate printr-o serie de enzime proteolitice, îmbunătăţeşte opsonizarea microbilor, recrutarea leucocitelor şi liza celulelor ţintă. Formarea complexului imun (adică, unirea antigenului cu anticorpul IgG sau IgM) iniţiază activarea clasică a căii complementului. Locurile de fixare a complementului pe porţiunea Fc sunt expuse moleculele de imunoglobulină, permiţând legarea primei componente a secvenţei complementului, C1q. Alte componente ale secvenţei complementului sunt ulterior legate şi activate, conducând la o amplificare semnificativă a răspunsului imun. Produsele secundare importante ale căii clasice includ produsele de clivaj activate, anafilatoxinele C3a, C5a şi C4a mai puţin puternice. C5a este un factor chemotactic leucocitar puternic care provoacă, de asemenea, eliberarea de mediator din mastocite şi bazofile. C4b şi C3b mediază legarea complexului imun de celulele fagocitare, facilitând opsonizarea.

Activarea secvenţei complementului prin calea alternativă este iniţiată de un număr de agenţi, inclusiv lipopolizaharide (LPS; de exemplu, endotoxină bacteriană), molecule asemănătoare tripsinei, IgA şi IgG agregate şi venin de cobra. Activarea căii alternative nu necesită prezenţa complexelor imune antigen-anticorp sau utilizarea componentelor

timpurii ale secvenţei complementului, C1, C4 şi C2. În cele din urmă, activarea fie a căii clasice, fie a căii alternative duce la formarea complexului de atac al membranei, rezultând liza celulară şi/sau inflamarea ţesuturilor. Inhibitorii solubili reglează calea complementului pentru a preveni activarea necontrolată şi inflamaţia prelungită. Deficienţa unui factor, inhibitorul Cl-esterazei, duce la atacuri recurente, potenţial ameninţătoare de viaţă, de umflare facială, laringiană şi gastrointestinală (GI) în angioedem ereditar.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt componentele specifice şi nespecifice ale membrelor celulare şi necelulare ale sistemului imunitar?

Care este rolul macrofagelor în sistemul imunitar şi care sunt unele dintre produsele pe care le secretă?

Care sunt categoriile de limfocite şi cum se diferenţiază?

Care este rolul limfocitelor în sistemul imunitar şi care sunt unele dintre produsele pe care le secretă?

Care este rolul eozinofilelor în sistemul imunitar şi care sunt unele dintre produsele pe care le secretă?

Care este rolul bazofilelor în sistemul imunitar şi care sunt unele dintre produsele pe care le secretă?

Care este rolul celulelor epiteliale în sistemul imunitar şi care sunt unele dintre produsele pe care le secretă?

Care sunt organele limfoide primare şi secundare şi ce rol joacă ele în buna funcţionare a sistemului imunitar?

FIZIOLOGIE

Imunitatea înnăscută şi adaptivă

Organismele vii prezintă două niveluri de răspuns împotriva invaziei externe: un sistem înnăscut de imunitate naturală şi un sistem adaptativ care este dobândit. Imunitatea înnăscută este prezentă de la naştere, nu necesită expunere antigenică anterioară şi este nespecifică în activitatea sa. Pielea şi suprafeţele epiteliale servesc ca prima linie de apărare a sistemului imunitar înnăscut, în timp ce enzimele, calea alternativă a sistemului complementului, proteinele în fază acută, fagocitare, celulele NK şi citokinele oferă straturi suplimentare de protecţie.

Pereţii celulari microbieni sau acizii nucleici conţin modele sau motive non-mamifere care se pot lega la receptorii de recunoaştere a modelelor asociaţi celulelor (adică, receptorii Toll-like [TLR]) pe celulele imune înnăscute, inclusiv macrofagele şi celulele dendritice şi epiteliale. Aceste structuri sunt foarte conservate şi diferitele TLR se leagă de produse

specifice legate de patogeni, cum ar fi LPS, ARN viral, ADN microbian şi proteine mannon ale peretelui fungic. Legarea declanşează transcripţia factorilor proinflamatori şi sinteza citokinelor (TNF, IFNy, IL-1, IL-6 şi IL-12, printre altele) înainte de răspunsurile adaptive. Unele dintre aceste citokine eliberate sunt pirogeni endogeni, altele antivirale, iar altele modelează răspunsurile imune adaptative prin modularea diferenţierii celulelor T naive în subtipuri specifice T-helper sau celule efectoare.

Printr-o serie de activări proteolitice, componentele serului şi membranei din cascada complementului amplifică şi reglează distrugerea şi inflamaţia microbiană. În ciuda lipsei de specificitate, imunitatea înnăscută este în mare măsură responsabilă pentru protecţia împotriva unei game largi de microorganisme de mediu şi substanţe străine.

Organismele superioare au dezvoltat un sistem imunitar adaptativ, care este declanşat de întâlnirile cu agenţi străini care s-au sustras sau au pătruns în apărarea imunitară înnăscută. Sistemul imunitar adaptativ este caracterizat atât de specificitatea pentru agenţii străini individuali, cât şi de memoria imunologică, ceea ce face posibil un răspuns intens la întâlnirile ulterioare cu aceiaşi agenţi sau cu agenţi strâns înrudiţi. Răspunsurile imune adaptative primare necesită expansiune clonală, ceea ce duce la un răspuns întârziat la noile expuneri. Răspunsurile imune secundare sunt mai rapide, mai mari şi mai eficiente. Stimularea sistemului imunitar adaptativ declanşează o secvenţă complexă de evenimente care iniţiază activarea limfocitelor, producerea de anticorpi specifici antigenului (imunitate umorală) şi a celulelor efectoare (imunitate celulară sau mediată celular) şi în cele din urmă, eliminarea substanţei incitante. Deşi imunitatea adaptivă este specifică antigenului, repertoriul de răspunsuri este extrem de divers, cu aproximativ 109 specificităţi antigenice.

Antigeni (imunogeni)

Substanţele străine care induc un răspuns imun sunt numite antigeni sau imunogeni. Imunogenitatea implică faptul că substanţa are capacitatea de a reacţiona cu situsurile de legare a antigenului de pe moleculele de anticorpi sau TCR. Agenţii străini complecşi posedă determinanţi antigenici diferiţi şi multipli sau „epitopi", dependenţi de secvenţa peptidei şi de plierea conformaţională a proteinelor imunogene. Majoritatea imunogenelor sunt proteine, deşi carbohidraţii puri pot fi şi imunogeni. Se estimează că sistemul imunitar uman poate răspunde la 107-109 antigene diferiţi, un repertoriu uimitor de divers.

Răspunsul imun

Rolul principal al sistemului imunitar este de a discrimina sinele de non-sine şi de a elimina substanţele străine. Fiziologia răspunsului imun normal la antigen este rezumată în Figura 3-2. O reţea complexă de celule specializate, organe şi factori biologici este necesară pentru recunoaşterea şi eliminarea ulterioară a antigenelor străine. Atât celulele T, cât şi celulele B trebuie să migreze în tot corpul pentru a creşte probabilitatea ca acestea să întâlnească un antigen pentru care au specificitate. Antigenii solubili sunt transportaţi către ţesuturile limfatice regionale prin vasele limfatice aferente, în timp ce alţi antigeni sunt transportaţi de celulele dendritice fagocitare. Organele limfoide regionale, periferice şi splina sunt locuri

pentru răspunsuri imune concentrate la antigen prin recirculare limfocite şi APC. Antigenele întâlnite pe căile inhalate sau ingerate activează celulele din ţesuturile limfoide asociate mucoasei respiratorii sau intestinale. Principalele căi de eliminare a antigenului includ uciderea directă a celulelor ţintă de către limfocitele T citotoxice (CTL; răspuns celular) şi eliminarea antigenului prin evenimente mediate de anticorpi care decurg din interacţiunile limfocitelor T şi B (răspuns umoral). Seria de evenimente care iniţiază răspunsul imun include procesarea şi prezentarea antigenului, recunoaşterea şi activarea limfocitelor, răspunsurile imune celulare sau umorale şi distrugerea sau eliminarea antigenică.

FIGURA 3-2 Răspunsul imun normal. Răspunsul celulelor T citotoxice este prezentat în partea stângă a figurii, iar răspunsul celulelor T helper este prezentat în partea dreaptă. Aşa cum este descris în stânga, majoritatea celulelor T CD8 recunosc antigenul procesat prezentat de moleculele MHC clasa I şi distrug celulele infectate, prevenind astfel replicarea virală. Celulele T activate secretă interferon-y, care, împreună cu interferon-a şi

interferonul-p secretat de celulele infectate produce rezistenţă celulară la infecţia virală. În dreapta şi în partea de jos, celulele CD4 helper (T^i şi TH2) recunosc antigenul procesat prezentat de moleculele MHC clasa II. Celulele Th1 secretă interferon-y şi interleukina-2, care activează macrofagele şi celulele T citotoxice pentru a ucide organismele intracelulare; Celulele Th2 secretă interleukina-4, 5 şi 6, care ajută celulele B să secrete anticorpi protectori. Celulele B recunosc antigenul direct sau sub formă de complexe imune pe celulele dendritice foliculare din centrii germinali.

Procesarea şi prezentarea antigenului

Majoritatea imunogenilor străini nu sunt recunoscuţi de sistemul imunitar în forma lor nativă şi necesită captare şi procesare de către APC-uri profesionale, care exprimă constitutiv molecule MHC de clasa II şi molecule co-stimulatoare accesorii pe suprafeţele lor. Astfel de celule specializate includ macrofage, celule dendritice din ţesutul limfoid, celulele Langerhans din piele, celulele Kupffer din ficat, celulele microgliale din sistemul nervos şi limfocitele B.

În urma unei întâlniri cu imunogeni, APC-urile internalizează substanţa străină prin fagocitoză sau pinocitoză, modifică structura părinte şi afişează fragmente antigenice ale proteinei native pe suprafeţele sale în asociere cu moleculele MHC clasa II (vezi discuţia ulterioară). Antigenele independente de celulele T, cum ar fi polizaharidele, pot activa celulele B fără asistenţă din partea celulelor T prin legarea de receptorii celulelor B (BCR, sau anticorpi legaţi la suprafaţă), conducând la răspunsuri rapide IgM, fără a genera celule de memorie sau celule plasmatice cu viaţă lungă. Majoritatea antigenelor, totuşi, necesită internalizare şi procesare de către celulele B sau alte APC-uri cu recunoaştere ulterioară de către celulele T CD4.

Recunoaşterea şi activarea limfocitelor T

Recunoașterea antigenului procesat de către limfocite T specializate cunoscute sub numele de limfocite T helper (CD4) şi activarea ulterioară a acestor celule constituie evenimentele critice în răspunsul imun. Limfocitele T helper orchestrează numeroasele celule şi semnale biologice (citokine) necesare pentru a efectua răspunsul imun. Limfocitele T helper recunosc antigenul procesat afişat de APC-uri numai în asociere cu proteinele de suprafaţă celulară polimorfă numite complex major de histocompatibilitate (MHC). Cu moştenirea mendeliană haplotipică, genele MHC sunt foarte polimorfe. Cunoscute şi ca antigene leucocitare umane (HLA), aceste proteine participă la coprezentarea antigenelor peptidice procesate la celulele T, facilitând astfel distincţia esenţială a „sinelui" de „non-sine". În timpul contactului celulă la celulă dintre celulele T helper şi APC, complexul combinat antigen-MHC funcţionează ca epitop de legare, interacţionând cu TCR şi moleculele sale accesorii asociate, CD4 sau CD8. Deşi tiparea HLA este utilizată în primul rând pentru a determina compatibilitatea transplantului, HLA-urile determină, de asemenea, răspunsul imun la agenţi străini şi conferă susceptibilitate la anumite tulburări autoimune. Toate celulele somatice exprimă MHC clasa I, în timp ce numai APC-urile specializate pot exprima MHC clasa II. Antigenele străine exogene sunt exprimate în asociere cu structurile MHC clasa II, exprimate numai prin APC-uri specializate.

Pe lângă legarea la antigenul modificat, activarea celulelor T depinde de costimularea moleculelor accesorii. Moleculele accesorii de pe celulele T se leagă de liganzii găsiţi pe APC, celulele epiteliale, endoteliul vascular şi matricea extracelulară, controlând funcţia ulterioară a celulelor T sau homing (Tabelul 3-2). În absenţa unor astfel de semnale, celula T poate fi „tolerizată" sau poate suferi apoptoză în loc să fie activată. Produsele biologice care blochează unele dintre aceste căi de costimulare sunt în prezent investigate ca potenţiali agenţi terapeutici pentru a preveni respingerea organelor în transplant şi în managementul unor boli autoimune.

TABELUL 3—2 Molecule de suprafaţă a celulelor T şi APC şi interacţiunile lor.

Înainte ca o celulă T activată să se diferenţieze, să prolifereze, să producă citokine sau să participe la uciderea celulelor, semnalul de activare trebuie să fie transdus în citoplasmă sau nucleul celulei. Prezenţa motivelor de activare a tirozinei imunoreceptoare asociate fiecărui complex TCR facilitează şi amplifică semnalizarea intracelulară. Legarea proteinei 70 asociate zeta (ZAP-70), o proteină tirozin kinază (PTK) din familia Syk, la CD3e şi subunităţile Z după ce acestea sunt fosforilate este critică pentru semnalizarea în aval. O altă enzimă importantă în activarea celulelor T este CD45, o proteină tirozin fosfatază. Natura critică a acestor enzime în dezvoltarea limfocitelor este subliniată de descoperirea sindroamelor de deficienţă ZAP-70 şi CD45, tulburări care duc la diferite forme de boală imunodeficienţă combinată severă (SCID; vezi Boli de imunodeficienţă primară).

Activarea celulelor T nu are loc izolat, ci depinde şi de mediul citokinei. Într-un mod adevărat autocrin, APC-urile implicate în prezentarea antigenului eliberează IL-1, care induce eliberarea atât a IL-2, cât şi a IFN-y din celulele CD4. IL-2 se alimentează înapoi

pentru a stimula expresia receptorilor suplimentari de IL-2 pe suprafaţa celulelor CD4 şi stimulează producerea de diverşi factori de creştere şi diferenţiere celulară (citokine) de către celulele CD4 activate. Inducerea expresiei IL-2 este deosebit de critică pentru celulele T. Ciclosporina şi tacrolimusul, doi agenţi imunosupresori utilizaţi pentru a preveni respingerea transplantului de organe, funcţionează prin reglarea în jos a producţiei de IL-2 de către celulele T.

Celule efectoare CD8 (răspuns imun celular)

CTL-urile elimină celulele ţintă (celule infectate viral, tumori sau ţesuturi străine), constituind astfel răspunsul imun celular. CTL diferă de limfocitele T helper prin exprimarea antigenului de suprafaţă CD8 şi prin recunoaşterea antigenului complexat cu proteinele de suprafaţă celulară din clasa I MHC. Toate celulele somatice pot exprima molecule MHC clasa I. Microorganismele patogene, ale căror proteine au acces la citoplasma celulară (de exemplu, paraziţii malariei) sau prin expresia genei de novo în citoplasma celulei infectate (de exemplu, viruşii) stimulează răspunsurile celulelor T CD8 clasa I restricţionate de MHC. Uciderea celulelor ţintă de către CTL necesită contact direct de la celulă la celulă. Au fost descrise două mecanisme majore de ucidere a celulelor ţintă: (1) secreţia CTL a unei proteine care formează pori (perforină) care se inserează în membrana plasmatică a celulelor ţintă împreună cu serin proteaze numite granzime, conducând la liză osmotică; şi (2) expresia ligandului Fas pe suprafaţa CTL-urilor care se leagă de Fas pe membrana celulei ţintă inducând apoptoza. Pe lângă uciderea directă a celulelor infectate, celulele T CD8 pot elabora o serie de citokine, inclusiv TNF şi limfotoxina. CTL-urile de memorie pot fi de lungă durată pentru a oferi răspunsuri de „rechemare" şi imunitate împotriva virusului latent sau persistent

infectii.

Activarea limfocitelor B (răspunsul imun umoral)

Funcţia principală a limfocitelor B mature este de a sintetiza anticorpi. La fel ca activarea celulelor T, activarea limfocitelor B este declanşată după ce antigenul se leagă de BCR (adică, imunoglobulina legată de suprafaţă) şi este reglată prin legarea concomitentă la co-receptor. În ţesuturile limfoide secundare, eliberarea citokinelor IL-2, IL-4, IL-5 şi IL-6 de către limfocitele T helper activate promovează proliferarea şi diferenţierea terminală a celulelor B în celule producătoare de anticorpi cu viteză ridicată numite plasmocite, care secretă imunoglobulină specifică antigenului. Dacă fragmentele de complement leagă receptorii de complement de suprafaţă ai celulei B în acelaşi timp, antigenul angajează BCR, răspunsurile celulare sunt intensificate. Celulele T modulează, de asemenea, imunitatea umorală prin expresia lor membranară dependentă de activare a proteinei ligandului CD40. În timpul contactului direct cu celulele T şi B, ligandul CD40 se leagă de receptorul CD40 de pe suprafaţa celulelor B, inducând apoptoza sau activarea sintezei imunoglobulinei, în funcţie de situaţie. Importanţa legării ligandului CD40-CD40 în imunitatea umorală normală este evidenţiată de sindromul hiper-IgM legat de X al imunodeficienţei congenitale. Un

defect în sinteza ligandului CD40 pe celulele T activate are ca rezultat afectarea „schimbării izotipului” şi hiper-IgM, cu producţie ulterioară deficitară de IgG şi IgA şi imunitatea umorală afectată.

Deşi funcţia lor principală este sinteza imunoglobulinei, limfocitele B se pot lega şi internaliza direct antigenul străin, procesează acel antigen şi îl pot prezenta limfocitelor T CD4. Un grup de limfocite B activate se poate diferenţia în celule de memorie, care răspund mai rapid şi mai eficient la întâlnirile ulterioare cu structuri antigenice identice sau strâns legate.

Structura şi funcţia anticorpilor

Anticorpii (imunoglobulinele) sunt proteine care posedă „specificitate”, permiţându-le să se combine cu o anumită structură antigenică. Locurile de legare a antigenului pentru imunoglobulină vor recunoaşte structurile tridimensionale, în timp ce TCR-urile leagă segmente scurte de peptide fără structură terţiară. Răspunsurile imune umorale (mediate de anticorpi) au ca rezultat producerea unui repertoriu divers (estimat 109-1011) de specificităţi de anticorpi, oferind capacitatea de a recunoaşte şi de a se lega cu o gamă largă de antigene. Această diversitate este o funcţie a recombinării somatice a segmentelor genelor din limfocitele B la începutul dezvoltării ontogenetice. Rearanjarea are loc la loci genetici pentru imunoglobulină şi situsurile de legare a antigenului TCR printr-un proces numit recombinare a genei variabile-diversityjoining (VDJ). Recombinarea somatică, atât în celulele T, cât şi în celulele B, este dependentă de genele de activare a recombinării (RAG1 şi RAG2), deficienţa cărora duce la o lipsă de limfocite T şi B, o formă autosomal recesivă a SCID. Mutaţiile somatice care apar după stimularea antigenică duc la un fenomen numit „maturarea afinităţii”, prin care afinitatea medie a legării anticorpilor creşte pe parcursul răspunsului imun.

Toate moleculele de imunoglobulină împărtăşesc o structură polipeptidică cu patru lanţuri constând din două lanţuri grele şi două lanţuri uşoare (Figura 3-3). Fiecare lanţ include o porţiune amino-terminală, care conţine regiunea variabilă (V) şi o porţiune carboxil terminală, care conţine patru sau cinci regiuni constante (C). Regiunile V sunt structuri foarte variabile care formează situsurile de legare a antigenului, în timp ce domeniile C susţin funcţiile efectoare ale moleculelor. Cele cinci clase (izotipuri) de imunoglobuline sunt IgG, IgA, IgM, IgD şi IgE şi sunt definite pe baza diferenţelor din regiunea C a lanţurilor grele. Izotipul exprimat de un anumit limfocit B depinde de starea de diferenţiere celulară şi de „schimbarea izotipului”, un proces caracterizat prin îmbinarea ARNm a lanţului greu înainte de translaţie şi care duce la sinteza diferitelor clase de imunoglobuline. Diferitele izotipuri contribuie la diferite funcţii efectoare pe baza capacităţii moleculei de a se lega de receptori specifici şi a eficienţei acestora în fixarea complementului seric. IgG este imunoglobulina predominantă în ser cu cel mai lung timp de înjumătăţire. Patru subclase - IgG1, IgG2, IgG3 şi IgG4 - diferă în cantităţile şi ţintele lor relative (proteine vs. antigene carbohidraţi). IgA este imunoglobulina predominantă pe suprafeţele membranelor mucoase. Există predominant ca monomer în ser şi ca dimer sau trimer atunci când este secretat pe suprafeţele membranelor mucoase. Anticorpii IgA protejează gazda de antigenele străine de

pe suprafeţele membranelor mucoase, dar nu fixează complementul prin calea clasică. IgM este un pentamer găsit aproape exclusiv în compartimentul intravascular. IgM este exprimată timpuriu în răspunsurile imune, oferind o imunitate adaptivă rapidă, iar detectarea IgM-ului specific antigenului poate fi utilizată pentru diagnostic în timpul anumitor infecţii. IgD este o imunoglobulină monomerică. Funcţia sa biologică este necunoscută. IgE este cel mai greu monomer de imunoglobulină, cu o concentraţie normală în ser variind de la 20 la 100 UI, dar concentraţia poate fi de 5 ori normală sau chiar mai mare la un individ atopic. Porţiunea Fc a IgE se leagă de receptorii de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor. Anticorpii IgE joacă un rol important în reacţiile de hipersensibilitate imediată.

FIGURA 3-3 Structura unei molecule de anticorp IgG uman. Este reprezentată structura cu patru lanţuri cu două lanţuri grele (H) şi două lanţuri uşoare (L). Fiecare lanţ uşor este format dintr-o regiune variabilă şi constantă. (V, regiune variabilă; C, regiune constantă.) Sunt prezentate situsurile de clivaj pepsinei şi papainei.

(Reprodus, cu permisiunea, din Parslow TG, et al, eds. Medical Immunology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2001.)

Mecanisme umorale de eliminare a antigenului

Anticorpii induc eliminarea antigenului străin printr-o serie de mecanisme diferite. Legarea anticorpului de toxine bacteriene sau veninuri străine poate determina neutralizarea sau promova eliminarea acestor complexe imune antigen-anticorp prin sistemul reticuloendotelial. Bacteriile acoperite cu anticorpi sunt mai uşor fagocitate de macrofage într-un proces cunoscut sub numele de opsonizare. Unele clase de anticorpi se pot complexa cu antigenul şi pot activa cascada complementului („fixarea complementului”), culminând cu liza celulei ţintă. În cele din urmă, clasa majoră de anticorpi, IgG, se poate lega de celulele NK care ulterior se complexează cu celulele ţintă şi eliberează citotoxine (vezi discuţia anterioară despre citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi). IgG trece transplacentar, asigurând imunizarea pasivă a nou-născuţilor.

După eliminarea cu succes a antigenului, sistemul imunitar foloseşte mai multe mecanisme pentru a reveni la homeostazia bazală. IgG îşi poate opri propriul răspuns la antigen prin legarea complexelor imune care transmit semnale inhibitoare în nucleii celulelor B.

Mecanisme de inflamaţie

Eliminarea antigenului străin prin procese celulare sau umorale este integral legată de răspunsul inflamator, în care citokinele şi anticorpii declanşează recrutarea de celule suplimentare şi eliberarea de substanţe enzimatice endogene vasoactive şi proinflamatorii (mediatori inflamatori).

Inflamaţia poate avea atât efecte pozitive, cât şi dăunătoare. Controlul strict al mecanismelor inflamatorii promovează eliminarea eficientă a substanţelor străine, uciderea microbilor, a celulelor infectate şi a tumorilor. Cu toate acestea, activarea necontrolată a limfocitelor şi producţia nereglementată de anticorpi pot duce la deteriorarea ţesuturilor şi disfuncţia organelor. Disfuncţia imună patogenă este responsabilă de reacţii de hipersensibilitate, imunodeficienţă şi multe dintre efectele clinice ale autoimunităţii. Dezechilibrele din sistemul inflamator pot rezulta din defecte genetice, infecţii, neoplasme şi expunerea la factorii declanşatori ai mediului, deşi mecanismele precise care promovează reglarea anormală şi persistenţa proceselor inflamatorii sunt complexe şi puţin înţelese.

Hipersensibilitate Răspunsuri imune

Gell şi Coombs au clasificat mecanismele răspunsurilor imune la antigen în patru tipuri distincte de reacţie pentru a permite o înţelegere mai clară a imunopatogenezei bolii.

Tipul I

Alergia clinică reprezintă un răspuns de hipersensibilitate mediat de IgE, care decurge din inflamaţia dăunătoare, ca răspuns la prezenţa antigenelor în mod normal inofensive, cum ar fi polenul, părul animal sau alimentele. Reacţiile anafilactice sau de hipersensibilitate imediată apar după legarea antigenului de anticorpii IgE ataşaţi la suprafaţa mastocitelor sau bazofilului şi au ca rezultat eliberarea de mediatori inflamatori preformaţi şi nou generaţi care produc manifestările clinice. Exemple de reacţii mediate de tip I includ şocul anafilactic, rinita alergică, astmul alergic şi reacţiile alergice la alimente şi medicamente.

Tipul II

Reacţiile citotoxice implică legarea fie a anticorpilor IgG, fie IgM la antigeni legaţi covalent de structurile membranei celulare. Legarea antigen-anticorp activează cascada complementului şi are ca rezultat distrugerea celulei de care este legat antigenul. Exemple de leziuni tisulare prin acest mecanism includ anemia hemolitică imună şi boala hemolitică Rh la nou-născut. Un exemplu de proces de boală mediat de tip II fără moarte celulară este hipertiroidismul autoimun, o tulburare în care anticorpii anti-tiroidieni se leagă şi stimulează ţesutul tiroidian.

Tipul III

Legarea antigenului de anticorpi cu fixare a complementului formează complexe imune. Complexele imune legate de complement facilitează opsonizarea de către fagocite şi ADCC. Complexele sunt de obicei eliminate din circulaţia în sistemul reticuloendotelial. Cu toate acestea, depunerea acestor complexe în ţesuturi sau în endoteliul vascular poate produce leziuni tisulare mediate de complexul imun prin activarea complementului, generarea de anafilatoxină, chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare, eliberarea mediatorului şi leziunea tisulară. Reacţia Arthus cutanată, boala sistemică a serului, unele aspecte ale autoimunităţii clinice şi anumite caracteristici ale endocarditei infecţioase sunt exemple clinice de boli mediate de tip III. În primele cazuri raportate de boală a serului, imunizarea

pasivă cu ser de cal a declanşat formarea de complexe imune serice om-anti-cal, ducând la febră, erupţii cutanate, disfuncţie renală şi artrită inflamatorie.

Tipul IV

Imunitatea mediată de celule este responsabilă pentru apărarea gazdei împotriva organismelor patogene intracelulare, deşi reglarea anormală a acestui sistem poate duce la hipersensibilitate de tip întârziat. Reacţiile de hipersensibilitate de tip IV sunt mediate nu de anticorpi, ci de limfocitele T specifice antigenului. Exemple clasice sunt reacţiile la testul cutanat la tuberculină şi dermatita de contact.

Sinteza IgE în reactivitatea alergică

Atopia sau hipersensibilitatea imediată mediată de Ig-E rezultă din producerea inadecvată şi susţinută de IgE ca răspuns la alergen. Citokinele TH2 IL-4 şi IL-13 sunt critice pentru schimbarea izotipului prin inducerea transcripţiei liniei germinale a genelor lanţului greu IgE. IL-13 are aproximativ 30% omologie structurală cu IL-4 şi împărtăşeşte o mare parte din activităţile IL-4 asupra celulelor mononucleare şi limfocitelor B. Există o predispoziţie genetică puternică către dezvoltarea bolii atopice. S-au găsit dovezi pentru legătura dintre 5q31.1 şi genele receptorilor IL-4, IL-5, IL-9 şi IL-13, sugerând că o genă din apropiere în această zonă cromozomală reglează producţia globală de IgE.

În contrast, IFN-y generat de TH1 inhibă sinteza IgE dependentă de IL-4 la om. Astfel, un dezechilibru care favorizează IL-4 faţă de IFN-y poate induce formarea IgE. Într-un studiu, s-a descoperit că reducerea IFN-y din sângele din cordonul ombilical la naştere este asociată cu atopia clinică la vârsta de 12 luni.

În procesele inflamatorii alergice, limfocitele TH2, celulele limfoide înnăscute (ILC) şi celulele T foliculare reprezintă o sursă de IL-4, precum şi semnale secundare necesare pentru a conduce producţia de IgE de către limfocitele B. O altă citokină TH2, IL-5, promovează maturarea, activarea, chemotaxia şi prelungirea supravieţuirii la eozinofile. Analizele de hibridizare in situ ale ARNm de celule T în biopsiile mucoasei căilor respiratorii de la pacienţii cu rinită alergică şi astm bronşic arată un model TH2 distinct. Demonstrarea liniilor de celule T specifice alergenului care proliferează şi secretă cantităţi mari de IL-4 la expunerea la antigen relevant in vitro susţine în continuare existenţa unor clone asemănătoare TH2 specifice. Sursa originală a IL-4 responsabilă pentru diferenţierea TH2 este neclară, deşi unele observaţii sugerează că există o prejudecată TH2 în timpul dezvoltării fetale atât la indivizii atopici, cât şi la cei nonatopici. „Ipoteza igienei" presupune că expunerea mediului, eventual la produse bacteriene, cum ar fi endotoxina, ADN-ul bacterian sau microbiomul comensal intestinal, încurajează o trecere către TH1 şi un risc ulterior redus de boală atopică clinică. Fagocitele mononucleare sunt sursa majoră de IL-12, sugerând un mecanism prin care antigenele mai susceptibile de a fi procesate de macrofage, inclusiv antigenele bacteriene şi agenţii patogeni intracelulari, produc răspunsuri TH1. Studiile epidemiologice ale copiilor sugerează că cei expuşi la grădiniţă la vârste fragede şi cei cu mulţi fraţi au un risc redus de atopie şi astm.

De la descoperirea IgE cu peste 5 decenii în urmă, oamenii de ştiinţă au luat în considerare diferite strategii terapeutice pentru a inhiba selectiv producţia şi acţiunea anticorpilor IgE. Date recente sugerează că imunoterapia convenţională şi modificată (injecţiile pentru alergii) elimină („anergiză") mai degrabă decât stimulează răspunsurile TH2 la alergenul de mediu, potenţial prin generarea de Treg imunosupresoare. Cercetările actuale s-au concentrat pe înţelegerea mecanismelor care controlează producţia de IgE, inclusiv evenimentele moleculare ale trecerii celulelor B la sinteza IgE, semnalizarea IL-4 şi IL-13, interacţiunile cu receptorii de suprafaţă a celulelor T şi B şi mecanismele care conduc diferenţierea TH2. Receptorii de citokine solubili şi anticorpii monoclonali modificaţi genetic sunt în prezent în curs de dezvoltare în scopul neutralizării citokinelor în bolile alergice. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a aprobat mai mulţi agenţi imunomodulatori, inclusiv omalizumab (anti-IgE), benralizumab, mepolizumab şi reslizumab (toţi agenţii anti-IL-5) şi dupilumab (anti-IL-4 şi anti-IL-13), pentru tratamentul astmului refractar sever şi al dermatitei atopice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt componentele şi distincţiile dintre formele înnăscute şi adaptative ale imunităţii?

Indicaţi rolul principal al sistemului imunitar şi clasele majore de evenimente prin care se realizează acest lucru.

Care este fenomenul restricţiei MHC?

Ce semnale sunt necesare pentru a activa limfocitele T helper?

Ce două semnale sunt necesare pentru a activa limfocitele T citotoxice?

Care sunt caracteristicile structurale comune ale anticorpilor?

Numiţi patru mecanisme diferite prin care anticorpii pot induce eliminarea antigenelor străine.

Care sunt cele patru tipuri de reacţii imune din schema de clasificare Gell şi Coombs şi care sunt câteva exemple de tulburări în care este implicat fiecare?

Care este factorul critic în trecerea sintezei Ig la izotipul IgE? Care sunt câţiva factori secundari care contribuie la sau inhibă sinteza IgE?

FIZIOLOGIA IMUNITARII SELECTATE

TULBURĂRI

RINITA ALERGICĂ

Prezentare clinică

Bolile alergice ale căilor respiratorii, cum ar fi rinita alergică şi astmul bronşic, sunt caracterizate prin afectarea locală a ţesuturilor şi disfuncţia organelor în tractul respirator superior şi inferior, care rezultă dintr-un răspuns imun de hipersensibilitate anormală la alergenii de mediu în mod normal inofensivi şi omniprezenti. Alergenii care provoacă boli ale căilor respiratorii sunt predominant polenul sezonier al copacilor, iarba şi buruienile sau inhalanţii pereni (de exemplu, antigenul acarienilor din praf de casă sau al gândacului, mucegaiul, părul de animale şi unii antigeni proteici ocupaţionali). Boala alergică este o cauză frecventă a problemelor acute şi cronice ale căilor respiratorii la copii şi adulţi. Atât rinita alergică, cât şi astmul reprezintă o morbiditate semnificativă, iar tulburările atopice au crescut în prevalenţă în ultimele câteva decenii. Într-un studiu danez, prevalenţa rinitei alergice cu test cutanat pozitiv la persoanele cu vârsta între 15 şi 41 de ani a crescut de la 12,9% în 1990 la 22,5% în 1998. Rinita alergică este discutată aici ca un model pentru patofiziologia bolii alergice a căilor respiratorii mediate de IgE.

Etiologie

Rinita alergică presupune existenţa hipersensibilităţii imediate de tip I (mediată de IgE) la alergenii din mediu care afectează în mod direct mucoasa respiratorie superioară. Particulele mai mari de 5 pm sunt filtrate aproape complet de mucoasa nazală. Deoarece majoritatea boabelor de polen sunt cel puţin atât de mari, este de aşteptat ca puţine particule intacte să penetreze căile respiratorii inferioare atunci când nasul funcţionează normal. Starea alergică sau atopică se caracterizează printr-o tendinţă moştenită de a genera anticorpi IgE la alergeni specifici de mediu şi răspunsurile fiziologice care rezultă din mediatorii inflamatori eliberaţi după interacţiunea alergenului cu IgE legată de mastocite. Prezentarea clinică a rinitei alergice include prurit nazal, ocular şi palatin, strănut paroxistic, rinoree şi congestie nazală. Un istoric personal sau familial de alte boli alergice, cum ar fi astmul sau dermatita atopică, susţin un diagnostic de alergie. Confirmarea rinitei alergice necesită demonstrarea anticorpilor IgE specifici la alergenii comuni prin imunotest in vitro sau testare in vivo (cutanată) la pacienţii cu antecedente de simptome cu expuneri relevante.

Patologie şi patogeneză

Modificările inflamatorii ale căilor respiratorii sunt recunoscute ca caracteristici critice atât ale rinitei alergice, cât şi ale astmului cronic. Legătura încrucişată a IgE legată de suprafaţă de către antigen activează mastocitele şi bazofilele tisulare, inducând eliberarea imediată a mediatorilor preformaţi şi sinteza mediatorilor nou generaţi. Mastocitele şi bazofilele au, de asemenea, capacitatea de a sintetiza şi elibera citokine proinflamatorii, factori de creştere şi de reglare care interacţionează în reţele complexe. Interacţiunea mediatorilor cu diferite organe şi celule ţintă ale căilor respiratorii poate induce un răspuns alergic bifazic: o fază timpurie mediată în principal de eliberarea de histamină şi alţi mediatori stocaţi (triptază, chimază, heparină, sulfat de condroitină şi TNF), în timp ce evenimentele de fază târzie sunt induse după generarea de metaboliţi ai acidului arahidonic şi novotokinei (LT PAF şi PG) sinteza.

Răspunsul în faza timpurie apare în câteva minute după expunerea la un antigen. După provocarea intranazală sau expunerea ambientală la un alergen relevant, pacientul alergic începe să strănute şi dezvoltă o creştere a secreţiilor nazale. După aproximativ 5 minute, pacientul dezvoltă umflarea mucoasei care duce la reducerea fluxului de aer. Aceste modificări sunt secundare efectelor mediatorilor vasoactivi şi constrictivi ai muşchilor netezi, inclusiv histamină, Nap-tosil-i.-arginina metilester-esteraza (TAME), LT, PGD2 şi kinine şi kininogeni din mastocite şi bazofile. Din punct de vedere histologic, răspunsul precoce este caracterizat prin permeabilitate vasculară, vasodilataţie, edem tisulare şi un infiltrat celular uşor de granulocite.

Răspunsul alergic de fază târzie poate urma răspunsul de fază timpurie (răspuns dublu) sau poate apărea ca un eveniment izolat. Reacţiile de fază târzie încep la 2-4 ore după expunerea iniţială la antigen, ating activitatea maximă la 6-12 ore şi, de obicei, se rezolvă în 12-24 ore. Dacă expunerea este frecventă sau continuă, totuşi, răspunsul inflamator devine cronic. Răspunsul în fază târzie este caracterizat prin eritem, indurare, căldură, arsură şi mâncărime şi microscopic printr-un aflux celular semnificativ de eozinofile şi celule mononucleare în principal. De asemenea, pot apărea modificări în concordanţă cu remodelarea căilor respiratorii şi hiperreactivitatea ţesuturilor.

Mediatorii răspunsului de fază timpurie - cu excepţia PGD2 - reapar în timpul răspunsului de fază târzie în absenţa reexpunerii la antigen. Absenţa PGD2, un produs exclusiv al eliberării mastocitelor, în prezenţa eliberării continue de histamină sugerează că bazofilele şi nu mastocitele sunt o sursă importantă de mediatori în răspunsul de fază târzie. Există o acumulare precoce de neutrofile şi eozinofile, cu acumulare ulterioară de celule T activate, sintetizând citokine TH2. Celulele inflamatorii care infiltrează ţesuturile în faza târzie de răspuns pot elabora în continuare citokinele şi factorii de eliberare a histaminei care pot perpetua răspunsul, ducând la hiperreactivitate susţinută, hipersecreţie de mucus, producţie de IgE, eozinofilie şi perturbarea ţesutului ţintă (de exemplu, bronhii, piele sau mucoasa nazală).

Există dovezi circumstanţiale puternice că eozinofilele sunt celule proinflamatorii cheie în boala alergică a căilor respiratorii. Eozinofilele se găsesc frecvent în secreţiile din mucoasa nazală a pacienţilor cu rinită alergică şi în sputa astmaticilor. Produsele eozinofilelor activate, cum ar fi MBP şi proteina cationică eozinofilă, care sunt distructive pentru ţesutul epitelial al căilor respiratorii şi predispun la reactivitate persistentă a căilor respiratorii, au fost, de asemenea, localizate în căile respiratorii ale pacienţilor cu boală alergică.

Recrutarea eozinofilelor şi a altor celule inflamatorii în căile respiratorii este în mare parte un produs al chemokinelor activate şi al moleculelor de adeziune. Există două subfamilii de chemokine, care diferă în celulele pe care le atrag în primul rând şi în localizarea cromozomală a genelor lor. Chemokinele CC, inclusiv RANTES, MCP-1, MCP-3 şi eotaxina, sunt localizate pe segmentul cromozom 7q11-q21 şi recrutează selectiv eozinofile. Leucocitele se ataşează la celulele endoteliale vasculare prin interacţiunea receptor-ligand a moleculelor de adeziune la suprafaţa celulară din familia supergenelor integrinei, selectinei şi imunoglobulinei. Interacţiunea acestor molecule de adeziune şi contrareceptorii lor

mediază o secvență de evenimente care include marginea leucocitelor de-a lungul pereților microvascularizației, aderența leucocitelor la epiteliu, transmigrarea leucocitelor prin pereții vaselor și migrarea de-a lungul unui gradient chemotactic pentru a ajunge la comparațiile tisulare. Atât producția de chemokine, cât și expresia moleculei de adeziune sunt suprareglate de mediatorii inflamatori solubili. De exemplu, receptorii de molecule de adeziune a celulelor endoteliale, ICAM-1, VCAM-1 și E-selectina, sunt suprareglați de IL-1, TNF și LPS.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale bolii alergice ale căilor respiratorii (Tabelul 3-3) apar din interacțiunea mediatorilor mastocitelor și bazofililor cu organele țintă ale căilor aeriene superioare și inferioare. Simptomele rinitei alergice apar imediat după expunerea la un alergen relevant (răspunsul de fază timpurie), deși mulți pacienți prezintă simptome cronice și recurente pe baza răspunsului inflamator de fază târzie. Complicațiile rinitei alergice severe sau netratate includ sinuzita, disfuncția tubului auditiv, hiposmia, tulburările de somn, exacerbările astmului și respirația bucală cronică.

TABELUL 3—3 Manifestări clinice ale rinitei alergice.

Strănut, prurit și hipersecreție de mucus

Pacienții cu rinită alergică dezvoltă strănut paroxistic cronic sau episodic; prurit nazal, ocular sau palatin; și rinoreea apoasă declanșată de expunerea la un anumit alergen. Pacienții pot prezenta semne de prurit cronic al căilor aeriene superioare, inclusiv o pliu nazal orizontal de la frecarea frecventă a nasului („salut alergic”) și „clic” palatin de la frecarea mâncărimii palatului cu limba. Multe mastocite tisulare sunt situate în apropierea terminațiilor nervoase senzitive terminale. Pruritul și strănutul sunt cauzate de stimularea mediată de histamină a acestor fibre c. Hipersecreția de mucus rezultă în primul rând din excitarea căilor parasimpatico-colinergice. Simptomele în faza incipientă sunt cel mai bine tratate prin evitarea alergenilor relevanți și a antihistaminicelor orale sau topice, care antagonizează competitiv situsurile receptorilor din țesuturile țintă. Tratamentul antiinflamator poate reduce inflamația celulară în faza târzie, oferind o ameliorare mai eficientă a simptomelor decât antihistaminicele singure. Imunoterapia cu alergeni (hiposensibilizare) a demonstrat eficacitatea în reducerea simptomelor și a inflamației căilor respiratorii prin inhibarea răspunsurilor alergice atât timpurii cât și târzii. Au fost observate diverse mecanisme de imunoterapie, inclusiv reducerea creșterilor sezoniere ale IL-4 și IgE specifice alergenului, inducerea IgG-1 și IgG4 specifică alergenului (anticorpi de blocare), modularea sintezei de citokine a celulelor T prin creșterea Th1 și inhibarea răspunsurilor TH2 și reglarea în creștere a Treg și a răspunsului alergenofilic basofilic și de reglare scăderea ei inflamatorie. Un studiu a constatat că imunoterapia administrată la pacienții cu alergie la polen de iarbă timp de 3-4 ani a indus o remisiune clinică prelungită

însoţită de o alterare persistentă a reactivităţii imunologice care a inclus reduceri susţinute ale răspunsului tardiv al pielii şi infiltrarea celulelor T asociate şi expresia ARNm IL-4.

Înfundarea nazală

Simptomele obstrucţiei nazale pot deveni cronice ca urmare a mecanismelor alergice persistente în fază târzie. Membranele mucoase nazale pot apărea de un albastru pal şi plictisitoare. Copiii prezintă frecvent semne de respiraţie bucală obligatorie, inclusiv facies lung, maxilar îngust, eminenţe malare aplatizate, supramuşcare marcată şi palate arcuite înalte (aşa-numita facies adenoid). Aceste simptome nu sunt mediate de histamină şi, prin urmare, răspund slab la terapia cu antihistaminice. Simpatomimeticele orale care induc vasoconstricţia prin stimularea receptorilor a-adrenergici sunt adesea folosite împreună cu antihistaminice pentru a trata congestia nazală. Decongestionantele topice pot fi utilizate pentru ameliorarea congestiei acute, dar au valoare limitată la pacienţii cu rinită alergică cronică, deoarece utilizarea frecventă are ca rezultat vasodilataţia de rebound (rinită medicamentosă).

Hipersensibilitate a căilor respiratorii

Fenomenul de sensibilitate nazală crescută la niveluri reduse de alergen după expunerile iniţiale la alergen este cunoscut sub numele de amorsare. Din punct de vedere clinic, amorsarea poate fi observată la pacienţii care dezvoltă simptome crescute la sfârşitul sezonului de polen, comparativ cu începutul sezonului. Inflamaţia în fază târzie induce o stare de hiperreactivitate a căilor respiratorii nazale atât la iritanţi, cât şi la alergeni la pacienţii cu rinită alergică cronică şi astm. Hiperreactivitatea căilor respiratorii poate provoca o sensibilitate crescută atât la iritanţii de mediu, cum ar fi fumul de tutun şi mirosurile nocive, cât şi la alergeni precum polenul. Nu există instrumente clinice standardizate pentru a evalua cu acurateţe hiperreactivitatea de fază târzie în rinita alergică, aşa cum există pentru astm (provocare bronhoprovocare cu metacolină sau histamină). Totuşi, au fost identificaţi markeri genetici pentru hiperreactivitatea căilor respiratorii bronşice. De asemenea, se pare că infiltrarea celulară în fază târzie şi produşii eozinofile pot provoca leziuni epiteliale ale căilor respiratorii, care la rândul lor pot predispune la hiperreactivitatea căilor respiratorii superioare şi inferioare.

Dovezile acumulate susţin o relaţie între rinita alergică şi astm. Mulţi pacienţi doar cu rinită demonstrează hiperreactivitate bronşică nespecifică, iar studiile prospective sugerează că alergia nazală poate fi un factor de risc predispozant pentru dezvoltarea astmului. Tratamentul pacienţilor cu rinită alergică poate duce la ameliorarea simptomelor de astm bronşic, a calibrului căilor respiratorii şi a hiperreactivităţii bronşice la metacolină şi la exerciţii fizice. În cele din urmă, studiile mecaniciste ale fiziologiei căilor respiratorii au demonstrat că boala nazală poate influenţa funcţia pulmonară atât prin mecanisme directe, cât şi indirecte. Astfel de mecanisme pot include existenţa unui reflex nazal-bronşic (cu stimularea nazală care provoacă constricţie bronşică), picurarea postnazală a celulelor inflamatorii şi a mediatorilor din nas în căile respiratorii inferioare, absorbţia celulelor inflamatorii şi a mediatorilor în circulaţia sistemică şi în cele din urmă în plămâni şi

blocarea nazală şi intrarea subsecventă a respiraţiei, care poate facilita respiraţia. căile respiratorii inferioare.

Măsurarea in vivo sau in vitro a IgE specifice alergenilor

Acesta este instrumentul principal pentru confirmarea suspectării unei boli alergice. Testarea cutanată in vivo cu alergeni suspectaţi de a cauza hipersensibilitate constituie un biotest indirect pentru prezenţa IgE specifică alergenului pe mastocite sau bazofile tisulare. Administrarea percutanată sau intradermică a concentraţiilor diluate de antigene specifici provoacă un răspuns imediat la un individ sensibilizat. Acest răspuns marchează o „anafilaxie locală" rezultată din eliberarea controlată a mediatorilor din mastocitele activate. Rezultatele pozitive ale testelor cutanate la alergenii din aer, combinate cu un istoric şi o examinare care sugerează o alergie, implică puternic alergenul ca o cauză a simptomelor pacientului. Rezultatele negative ale testelor cutanate cu un istoric de alergii neconvingător pledează puternic împotriva unei origini alergice. Avantajele majore ale testării cutanate includ simplitatea, rapiditatea performanţei şi costul scăzut.

Testele in vitro furnizează teste cantitative ale IgE specifice alergenului în ser. În aceste teste, serul pacientului este reacţionat iniţial cu antigenul legat de un material în fază solidă şi apoi marcat cu un anticorp anti-IgE radioactiv sau legat de enzime. Aceste teste imunoalergosorbente arată o corelaţie de 70-80% cu testarea cutanată la polen, acarieni şi mătreaţă şi sunt utile la pacienţii care primesc terapie cronică cu antihistaminice care nu pot fi supuşi testelor cutanate şi la pacienţii cu dermatită extinsă.

Complicaţiile rinitei alergice

Otita medie seroasă şi sinuzita sunt comorbidităţi majore la pacienţii cu rinită alergică. Ambele afecţiuni apar secundar obstrucţiei căilor nazale şi ostiei sinusurilor la pacienţii cu rinită cronică alergică sau nonalergică. Complicaţiile rinitei cronice trebuie luate în considerare la pacienţii cu rinită prelungită care nu răspund la terapie, astm bronşic refractar sau tuse persistentă. Otita seroasă rezultă din obstrucţia tubului auditiv prin edem mucoase şi hipersecreţie. Copiii cu otită medie seroasă pot prezenta hipoacuzie conductivă, vorbire întârziată şi otită medie recurentă asociată cu obstrucţia nazală cronică.

Sinuzita poate fi acută, subacută sau cronică, în funcţie de durata simptomelor. Obstrucţia drenajului osteomeatal la pacienţii cu rinită cronică predispune la infecţia bacteriană în cavităţile sinusurilor. Pacienţii manifestă simptome de scurgeri nazale persistente, tuse, disconfort sinusal şi obstrucţie nazală. Examenul poate evidenţia otita medie cronică, edem infraorbitar, mucoasa nazală inflamată şi secreţii nazale purulente. Diagnosticul radiografic prin film cu raze X sau tomografie computerizată (CT) dezvăluie opacificarea sinusurilor, îngroşarea membranei sau prezenţa unui nivel de fluid aerian. Tratamentul eficient al complicaţiilor infecţioase ale rinitei cronice necesită antibiotice, antihistaminice sistemice şi decongestionante şi poate corticosteroizi intranazali sau sistemici.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt principalele manifestări clinice ale rinitei alergice?

Care sunt factorii etiologici majori ai rinitei alergice?

Care sunt mecanismele patogenetice în rinita alergică?

BOLI DE IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ

Există multe locuri potențiale în care aberațiile de dezvoltare ale sistemului imunitar pot duce la anomalii ale imunocompetenței care se manifestă ca o susceptibilitate crescută la infecție (Figura 3-4; Tabelele 3-4 și 3-5). Când aceste defecte sunt de origine genetică, ele sunt denumite tulburări de imunodeficiență primară. Acest lucru este în contrast cu imunitatea compromisă secundară terapiei farmacologice, HIV, malnutriție sau boli sistemice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau diabetul zaharat.

FIGURA 3-4 Schema simplificată a defectelor în activarea dependentă de receptorul de suprafață celulară care duce la diferite tulburări de imunodeficiență primară. Tabelul 3-4 enumeră sindroamele și deficitele imunologice observate cu o varietate de aceste tulburări de imunodeficiență umorală, celulară, neutrofilă sau combinată.

TABELUL 3—4 Tulburări de imunodeficiență primară.

„Defecte variabile, deși cel mai frecvent este în diferențierea terminală a limfocitelor B.

TABELUL 3—5 Relația diferiților agenți patogeni cu infecția în tulburările de imunodeficiență primară.

Cheie: + = asociere; - = fără asociere.

Investigațiile clinice ale diferitelor defecte congenitale au ajutat la caracterizarea multor aspecte ale fiziologiei imune normale. Defectele imunității gazdei plasează individul susceptibil la un risc ridicat pentru o varietate de boli și tulburări infecțioase, maligne și autoimune. Natura defectului funcțional specific va influența în mod semnificativ susceptibilitatea la infecții cauzate de agenți patogeni specifici și caracteristicile clinice asociate acestora. Tabelul 3-5 enumeră unele dintre organismele tipice care provoacă infecția la pacienții cu diferite tulburări de imunodeficiență. Orice mecanism imunopatogen care afectează funcția limfocitelor T sau imunitatea mediată celular predispune gazda la dezvoltarea unor infecții oportuniste cronice grave și care pot pune viața în pericol cu virusuri, micobacterii, ciuperci și protozoare care implică oricare sau toate sistemele de organe. În mod similar, disfuncția imunopatogenă a limfocitelor B care are ca rezultat deficiența de anticorpi va predispune gazda la infecții piogene sinopulmonare și mucoase. Defectele imunității înnăscute influențează negativ funcția fagocitară, adeziunea și migrarea

leucocitelor, funcţia celulelor NK şi/sau semnalizarea TLR, ducând la distrugerea microbiană ineficientă. Pe măsură ce bazele moleculare ale multor tulburări de imunodeficienţă primară sunt descoperite, a devenit evident că diferite defecte moleculare pot duce la fenotipuri clinice comune.

Deoarece limfocitele T joacă un rol central în inducerea şi coordonarea răspunsurilor imune, disfuncţia poate fi asociată cu o incidenţă crescută a fenomenelor autoimune. Acestea includ boli similare clinic cu artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi citopeniile hematologice imune. Pacienţii cu răspunsuri imune afectate sunt, de asemenea, expuşi unui risc mai mare pentru anumite afecţiuni maligne decât populaţia generală. Apariţia cancerului poate fi legată de o afectare subiacentă a supravegherii tumorii, dereglarea proliferării şi diferenţierii celulare, translocaţii cromozomiale în timpul rearanjamentului defect al genei receptorului antigenului sau prezenţa agenţilor infecţioşi care predispun sau provoacă transformarea celulară. Limfomul non-Hodgkin sau boala limfoproliferativă cu celule B, carcinoamele de piele şi carcinoamele gastrice sunt tumorile care apar cel mai frecvent la pacienţii cu imunodeficienţă.

În mod tradiţional, imunodeficienţele primare sunt clasificate în funcţie de ce componentă a răspunsului imun este în principal compromisă: răspunsul umoral, imunitatea mediată celular, imunitatea înnăscută, complementul sau funcţia celulelor fagocitare (vezi Tabelul 3-4). Stadii distincte de dezvoltare caracterizează maturizarea şi diferenţierea componentelor celulare ale sistemului imunitar. Anomaliile patofiziologice care stau la baza care conduc la imunodeficienţa primară sunt diverse şi includ următoarele: (1) defecte de dezvoltare precoce în maturarea celulară; (2) defecte enzimatice specifice; (3) anomalii în proliferarea celulară şi diferenţierea funcţională; (4) anomalii în reglarea celulară; şi (5) răspunsuri anormale la citokine.

IMUNODEFICIENTA COMBINATA

Boala de imunodeficienţă combinată severă

Prezentare clinică

Multe tulburări de imunodeficienţă primară apar la începutul perioadei neonatale. La pacienţii cu boală de imunodeficienţă combinată severă (SCID), există o absenţă a ţesutului timic normal, iar ganglionii limfatici, splina şi alte ţesuturi limfoide periferice sunt lipsite de limfocite. La aceşti pacienţi, eşecul complet sau aproape complet al dezvoltării atât a componentei celulare, cât şi a componentei umorale a sistemului imunitar are ca rezultat infecţii severe. Spectrul de infecţii este larg, deoarece aceşti pacienţi pot suferi, de asemenea, de infecţie copleşitoare cu agenţi patogeni oportunişti, virusuri diseminate şi organisme intracelulare. Eşecul de a se dezvolta poate fi simptomul iniţial, dar candidoza mucocutanată, diareea cronică şi pneumonita sunt frecvente. Vaccinarea cu vaccinuri virale vii sau bacilul Calmette-Guerin (BCG) poate duce la boala diseminată. Fără reconstituire imună prin transplant de măduvă osoasă, SCID este inevitabil fatală în 1-2 ani.

Patologie şi patogeneză

SCID este un grup eterogen de afecţiuni caracterizate printr-un eşec în maturarea celulară a celulelor stem limfoide, având ca rezultat reducerea numărului şi funcţiei atât a limfocitelor B şi T, cât şi hipogammaglobulinemie. Au fost descoperite bazele moleculare pentru multe tipuri de SCID (vezi Tabelul 3-4). Defectele genetice şi celulare pot apărea la mai multe niveluri diferite, începând cu receptorii membranari de suprafaţă, dar incluzând şi deficienţe în transducţia semnalului sau căile biochimice metabolice. Deşi diferitele defecte moleculare pot cauza fenotipuri care nu se pot distinge clinic, identificarea mutaţiilor specifice permite o consiliere genetică îmbunătăţită, diagnostic prenatal şi detectarea purtătorilor. Mai mult, transferul specific de gene oferă speranţă ca terapie viitoare.

Semnalizarea defectuoasă a citokinelor – SCID legat de X (XSCID) este cea mai răspândită formă de SCID, rezultată dintr-o mutaţie genetică în lanţul y comun al receptorului IL-2 trimeric (aPy). Acest lanţ defect este împărtăşit de receptorii pentru IL-4, IL-7, IL-9 şi IL-15, ceea ce duce la disfuncţia tuturor acestor receptori de citokine. Semnalizarea defectuoasă prin receptorul IL-7 pare să blocheze maturarea normală a limfocitelor T. Numerele de celule B circulante pot fi păstrate, dar răspunsurile defectuoase IL-2 inhibă proliferarea celulelor T, B şi NK, explicând defectele imune combinate observate la pacienţii cu XSCID. Un defect în lanţul a receptorului IL-7 poate duce, de asemenea, la o formă autosomal recesivă de SCID prin mecanisme similare cu XSCID, dar cu celule NK intacte.

Receptor defectuos al celulelor T şi semnalizare TCR - Defectele genetice pentru mai multe alte forme de SCID autosomal recesiv au fost de asemenea identificate. O deficienţă a ZAP-70, o proteină tirozin kinază importantă în transducţia semnalului prin TCR, duce la o absenţă totală a limfocitelor T CD8. ZAP-70 joacă un rol esenţial în selecţia timică în timpul dezvoltării celulelor T. În consecinţă, aceşti pacienţi posedă limfocite T CD4 defecte funcţional şi nu limfocite T CD8 circulante. Funcţiile limfocitelor B şi ale celulelor NK rămân intacte, dar producţia de imunoglobuline este afectată, în parte din cauza lipsei activităţii T-helper. Mutaţiile subunităţilor CD36, CD3y şi CD3e pot duce la dezvoltarea parţial oprită a expresiei TCR şi o deficienţă severă a celulelor T. Deficienţele atât ale p56lck, cât şi ale Janus kinazei 3 (Jak3) pot duce, de asemenea, la SCID prin transducţia defectuoasă a semnalului. P56lck este o tirozin kinază asociată cu TCR, esenţială pentru diferenţierea, activarea şi proliferarea celulelor T. Jak3 este o moleculă de semnalizare asociată receptorilor de citokine.

Recombinarea genetică a receptorului defectuos — Pacienţii au fost identificaţi cu defecte ale enzimelor care participă la recombinarea VDJ. Genele de activare a recombinării (RAG1 şi RAG2) iniţiază recombinarea genelor receptorului de legare a antigenului atât în imunoglobuline, cât şi în TCR. Defectele RAG-1 şi RAG-2 duc la o eşec în rearanjarea genei receptorului VDJ şi, ulterior, la o deficienţă cantitativă şi funcţională severă a limfocitelor T şi B. Celulele NK nu sunt specifice antigenului şi din acest motiv nu sunt afectate. Artemis şi proteinele ADN ligaza-4 sunt implicate în ruperea şi repararea ADN-ului dublu catenar în timpul recombinării VDJ a receptorilor

celulelor T şi BCR. Mutaţiile Artemis pot duce, de asemenea, la creşterea sensibilităţii la radiaţiile ionizante. Deoarece celulele NK sunt invariante, numerele lor sunt de obicei păstrate, chiar dacă numerele celulelor T şi B sunt grav deficitare.

4. Cale de salvare defectuoasă a nucleotidelor — Aproximativ 20% din cazurile de SCID sunt cauzate de o deficienţă a adenozin deaminazei (ADA), care este o enzimă din calea de salvare a purinei, responsabilă de metabolismul adenozinei. Absenţa enzimei ADA are ca rezultat o acumulare de metaboliţi toxici ai adenozinei în interiorul celulelor. Aceşti metaboliţi inhibă proliferarea normală a limfocitelor şi conduc la citopenie extremă atât a limfocitelor B cât şi a limfocitelor T. Deficienţa imunologică combinată şi prezentarea clinică a acestei tulburări, cunoscută sub numele de SCID-ADA, este identică cu cea a celorlalte forme de SCID. Anomaliile scheletice şi anomaliile neurologice pot fi asociate cu această boală. În mod similar, deficitul de purin nucleozid fosforilază duce la o acumulare de metaboliţi toxici de deoxiguanozină. Dezvoltarea celulelor T este afectată, posibil prin apoptoza indusă a timocitelor dublu pozitive în joncţiunea corticomedulară a timusului. Disfuncţia celulelor B este mai variabilă.

IMUNODEFICIENŢA MEDIATE DE CELULE

Sindromul DiGeorge (sindromul de deleţie 22q11.2)

Prezentare clinică şi patogeneză

Manifestările clinice ale sindromului DiGeorge reflectă dezvoltarea embrionară defectuoasă a organelor derivate din al treilea şi al patrulea arcade faringian, inclusiv timusul, paratiroidele şi tractul de ieşire cardiacă. Ocazional, pot fi implicate şi primele şi a şasea pungi faringiene. Anomaliile citogenetice, cel mai frecvent deleţiile cromozomului 22q11, sunt asociate cu sindromul DiGeorge, în special la pacienţii care manifestă defecte cardiace. Sindromul DiGeorge este clasificat ca complet sau parţial în funcţie de prezenţa sau absenţa anomaliilor imunologice. În acest sindrom, spectrul deficienţei imunologice este larg, variind de la competenţa imună până la condiţiile în care există infecţii care pun viaţa în pericol cu organisme de obicei cu virulenţă scăzută. Pacienţii afectaţi de sindromul complet au o limfocitopenie T profundă care rezultă din aplazia timică congenitală cu afectare a maturării limfocitelor T, imunitatea mediată celulară sever deprimată şi scăderea activităţii supresoare a limfocitelor T. Limfocitele B şi producţia de imunoglobuline nu sunt afectate la majoritatea pacienţilor, deşi, în cazuri rare, pacienţii pot prezenta hipogammaglobulinemie uşoară şi răspunsuri anticorpi absente sau slabe la neoantigene. La acest subgrup de pacienţi, funcţionarea inadecvată a helper-T ca urmare a interacţiunii disfuncţionale a celulelor T şi B şi a producţiei inadecvate de citokine duce la afectarea imunităţii umorale.

Sindromul DiGeorge este cu adevărat o anomalie de dezvoltare şi poate fi asociat cu anomalii structurale ale sistemului cardiovascular, cum ar fi trunchiul arterios sau arcul aortic drept. Anomaliile paratiroidiene pot duce la hipocalcemie, prezentând tetanie neonatală sau convulsii. În plus, este obişnuit ca pacienţii să prezinte anomalii faciale, cum ar fi micrognatia, hipertelorismul, urechile mici, cu pinne crestate şi un filtru scurt.

IMUNODEFICIENTA UMORALA

Agammaglobulinemie legată de X

Prezentare clinică

Denumită anterior agammaglobulinemie Bruton, agammaglobulinemia legată de X (XLA) este considerată a fi mai omogenă din punct de vedere fiziopatologic şi clinic decât SCID. Este în principal o boală a copilăriei, care se prezintă clinic în primul an de viaţă, după dispariţia IgG materne transferate pasiv, cu infecţii sinopulmonare multiple şi recurente cauzate în primul rând de bacterii piogene şi, într-o măsură mult mai mică, de virusuri. Deoarece bacteriile încapsulate necesită legarea anticorpilor pentru o opsonizare eficientă, aceşti pacienţi cu deficienţă imună umorală suferă de sinuzită, pneumonie, faringită, bronşită şi otită medie secundară infecţiei cu Streptococcus pneumoniae, alţi streptococi şi Haemophilus influenzae. Deşi infecţiile cu agenţi patogeni fungici şi oportunişti sunt rare, pacienţii prezintă o susceptibilitate unică la o meningoencefalită enterovirală rară, dar mortală.

Patologie şi patogeneză

Pacienţii cu XLA au pan-hipogammaglobulinemie, cu niveluri scăzute de IgG, IgM şi IgA. Ei prezintă răspunsuri slabe până la absente la provocarea antigenului, chiar dacă practic toate demonstrează răspunsuri funcţionale normale ale limfocitelor T la testele in vitro şi in vivo (de exemplu, reacţii cutanate de hipersensibilitate întârziată). Defectul de bază al acestei tulburări pare să fie stoparea maturării celulare în stadiul pre-limfocitelor B. Într-adevăr, în măduva osoasă poate fi găsit un număr normal de limfocite pre-B, deşi în circulaţie, limfocitele B sunt practic absente. Ţesuturilor limfoide lipsesc limfocitele B complet diferenţiate (celule plasmatice secretoare de anticorpi), iar ganglionilor limfatici lipsesc centrii germinali dezvoltaţi. Gena defectă în XLA a fost izolată. Produsul genetic defect, Bruton tirozin kinaza (BTK), este o proteină de semnalizare specifică celulelor B aparţinând familiei citoplasmatice de tirozin kinaze de proteine intracelulare. Deleţiile genelor şi mutaţiile punctuale în domeniul catalitic al genei BTK blochează funcţia normală a BTK, necesară pentru maturarea celulelor B.

Boala de imunodeficienţă variabilă comună

Prezentare clinică

Boala de imunodeficienţă variabilă comună este adesea denumită hipogamaglobulinemie dobândită sau cu debut la adulţi. Este cea mai frecventă tulburare gravă de imunodeficienţă primară la adulţi. În America de Nord, de exemplu, afectează aproximativ 1:100.000 până la 1:10.000 de persoane. Spectrul clinic este larg, iar pacienţii prezintă de obicei în primele 2 decenii de viaţă. Persoanele afectate dezvoltă frecvent infecţii sinopulmonare recurente, inclusiv sinuzită, otită, bronşită şi pneumonie. Agenţii patogeni comuni sunt bacteriile încapsulate, cum ar fi S pneumoniae, H influenzae şi Moraxella catarrhalis. Bronşiectazia poate fi rezultatul unor infecţii respiratorii grave recurente, ducând la infecţia cu agenţi

patogeni mai virulenţi, inclusiv Staphylococcus aureus şi Pseudomonas aeruginosa, care la rândul lor pot schimba prognosticul pe termen lung. O serie de tulburări neinfecţioase importante sunt asociate în mod obişnuit cu imunodeficienţa variabilă comună, inclusiv malabsorbţia GI, tulburările autoimune şi neoplasmele. Cele mai frecvente afecţiuni maligne sunt limforeticulare, dar apar şi carcinomul gastric şi cancerul de piele. Tulburările autoimune apar la 20-30% dintre pacienţi şi pot preceda infecţiile recurente. Citopeniile autoimune apar cel mai frecvent, dar pot fi observate şi boli reumatice. Testarea serologică pentru boli infecţioase sau autoimune nu este de încredere în hipogammaglobulinemie. Ca şi în cazul XLA, perfuziile de imunoglobulină intravenoasă sau subcutanată pot reconstitui imunitatea umorală, pot scădea infecţiile şi pot îmbunătăţi calitatea vieţii.

Patologie şi patogeneză

Imunodeficienţa variabilă comună este o tulburare eterogenă în care anomalia imunologică primară este o reducere marcată a producţiei de anticorpi. Marea majoritate a pacienţilor demonstrează un defect in vitro în diferenţierea terminală a limfocitelor B. Fenotipizarea limfocitelor din sângele periferic demonstrează un număr normal sau redus de limfocite B circulante, dar celulele plasmatice secretoare de anticorpi sunt vizibil rare în ţesuturile limfoide. Spre deosebire de XLA, nici un defect genetic nu poate fi tras la răspundere pentru multitudinea de defecte despre care se ştie că cauzează imunodeficienţă variabilă comună. La mulţi pacienţi, defectul este intrinsec populaţiei de limfocite B. Aproximativ 15% dintre pacienţii cu boală de imunodeficienţă variabilă comună demonstrează o expresie defectuoasă a suprafeţei celulelor B a activatorului transmembranar şi a modulatorului de calciu şi a interactorului ligand ciclofilinei (TACI), un membru al familiei receptorilor TNF. În lipsa unui TACI funcţional, celulele B afectate nu vor răspunde la factorii de activare a celulelor B, ceea ce duce la o producţie deficitară de imunoglobuline. Un alt defect care poate duce la o boală de imunodeficienţă variabilă comună implică exprimarea deficitară a markerului de suprafaţă al celulelor B CD19. Când este complexat cu CD21 şi CD81, CD19 facilitează activarea celulară prin BCR. Dezvoltarea celulelor B nu este afectată, dar funcţia umorală este deficitară. O varietate de anomalii ale celulelor T pot duce, de asemenea, la defecte imune cu afectarea ulterioară a diferenţierii celulelor B. O mutaţie a genei co-stimulatoare a celulelor T inductibile (ICOS), exprimată de celulele T activate şi responsabilă pentru activarea celulelor B/producţia de anticorpi, poate fi defectul molecular în unele cazuri de boală de imunodeficienţă variabilă comună. Mai mult de 50% dintre pacienţi au, de asemenea, un anumit grad de disfuncţie a limfocitelor T, determinată de răspunsurile cutanate absente sau diminuate la rechemarea antigenelor. Dereglarea imună poate contribui la morbiditatea şi nenumăratele manifestări autoimune asociate cu imunodeficienţa variabilă comună.

Imunodeficienţă hiper-IgM (deficit de ligand CD40 şi CD40)

Prezentare clinică

La pacienţii cu imunodeficienţă hiper-IgM, nivelurile serice de IgG şi IgA sunt foarte scăzute sau absente, dar nivelurile serice de IgM (şi uneori IgD) sunt normale sau crescute.

Moştenirea acestei tulburări poate fi autozomală, deşi cel mai adesea este legată de X. Din punct de vedere clinic, acest sindrom se manifestă prin infecţii respiratorii piogene recurente, predispoziţie la pneumonie cu Pneumocystis jiroveci şi o serie de fenomene autoimune, cum ar fi anemie hemolitică Coombs pozitivă şi trombocitopenie imună.

Patologie şi patogeneză

Anormalitatea principală este expresia defectuoasă a ligandului CD40 (CD40L), un marker de suprafaţă de activare a limfocitelor T (cunoscut şi ca CD154 sau gp39). În cursul răspunsurilor imune normale, CD40L interacţionează cu CD40 pe suprafeţele celulelor B în timpul activării celulare, iniţiind proliferarea şi schimbarea izotipului imunoglobulinei. În sindromul hiper-IgM, stimularea defectuoasă a co-receptorului CD40 în timpul interacţiunilor celulelor T şi B duce la afectarea comutării izotipului celulelor B şi la producerea ulterioară de IgM, dar producţie foarte scăzută sau deloc de IgG, IgA şi IgE. Interacţiunea CD40L-CD40 promovează, de asemenea, maturarea celulelor dendritice şi secreţia de IL-12 şi IFN-y, astfel încât deficienţa CD40L poate fi asociată cu imunitatea mediată de celule afectate şi risc crescut de infecţie oportunistă.

Deficitul selectiv de IgA

Aceasta este cea mai frecventă imunodeficienţă primară la adulţi, cu o prevalenţă de la 1:700 la 1:500 de persoane. Majoritatea indivizilor afectaţi prezintă puţine sau deloc manifestări clinice, dar există o incidenţă crescută a infecţiilor tractului respirator superior, alergii, astm şi tulburări autoimune. În timp ce nivelurile serice ale celorlalte izotipuri de imunoglobuline sunt de obicei normale, nivelurile serice de IgA la aceşti indivizi sunt semnificativ scăzute, adesea mai puţin de 5 mg/dL.

Ca şi în imunodeficienţa variabilă obişnuită, defectul funcţional primar este incapacitatea celulelor B de a se diferenţia terminal de celulele plasmatice secretoare de IgA. O deficienţă asociată a subclaselor de IgG (în principal IgG2 şi IgG4) şi IgM monomerice cu greutate moleculară mică nu este neobişnuită şi poate fi semnificativă clinic. Datorită rolului IgA secretoare în imunitatea mucoasei, pacienţii cu această imunodeficienţă dezvoltă frecvent infecţii semnificative care implică membranele mucoase ale intestinului, conjunctivei şi tractului respirator. Nu există o terapie specifică, dar este necesar un tratament antibiotic prompt la pacienţii cu infecţii recurente. Un subgrup de pacienţi poate recunoaşte IgA ca antigen străin. Aceşti pacienţi sunt expuşi riscului de reacţii la transfuzii la celulele roşii din sânge nespălate sau la alte produse din sânge care conţin urme de IgA.

TULBURĂRI ALE CELULELE FAGOCITICE ŞI IMUNITATEA ÎNĂSĂ

Funcţia defectuoasă a celulelor fagocitare se prezintă cu infecţii la locurile de interfaţă dintre organism şi lumea exterioară. Infecţiile cutanate recurente, abcesele, gingivita, limfadenita şi vindecarea slabă a rănilor sunt observate la pacienţii cu tulburări macrofage sau neutrofile. Mai dificil de testat, imunodeficienţa clinică poate apărea prin defecte în migrarea celulelor fagocitare, aderenţă, opsonizare sau ucidere.

Boala cronică granulomatoasă

Prezentare clinică

Boala granulomatoasă cronică este de obicei legată de X şi se caracterizează prin afectarea funcţiei granulocitelor. Această tulburare a funcţiei celulelor fagocitare se prezintă cu infecţii cutanate recurente, abcese şi granuloame la locurile de inflamaţie cronică. Abcesele pot implica piele sau viscere şi pot fi însoţite de limfadenită. Predomină organismele catalazo-pozitive; S aureus este astfel cel mai frecvent agent patogen, deşi pot apărea şi infecţii cu speciile Nocardia, Serratia marcescens gramnegative şi Burkholderia cepacia. Speciile Aspergillus şi Candida reprezintă agenţi patogeni fungici comuni în boala granulomatosă cronică. Granuloamele sterile necazeizante rezultate din stimuli inflamatori cronici pot duce la obstrucţia GI sau a tractului genito-urinar. Boala granulomatoasă cronică se prezintă de obicei în copilărie, deşi sunt raportate ocazional cazuri care apar la vârsta adultă.

Patologie şi patogeneză

Defectele genei care codifică nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat (NADPH) oxidază inhibă metabolismul oxidativ şi compromit grav activitatea de ucidere a neutrofilelor. NADPH oxidaza este asamblată din două componente membranare şi două citosolice după activarea celulelor fagocitare, ceea ce duce la conversia catalitică a oxigenului molecular în superoxid. Explozia oxidativă şi uciderea intracelulară se bazează pe producţia de superoxid, care este ulterior transformat în peroxid de hidrogen şi hipoclorit de sodiu (înălbitor). La pacienţii cu boală granulomatoasă cronică, alte funcţii neutrofile, cum ar fi chimiotaxia, fagocitoza şi degranularea, rămân intacte, dar distrugerea microbiană este deficitară. Bacteriile catalaze negative sunt ucise în mod eficient deoarece microbii produc cantităţi mici de peroxid, concentrat în fagozomi, ducând la moartea microbiană. Organismele catalaze-pozitive captează aceste cantităţi relativ mici de peroxid şi nu sunt ucise fără metabolismul oxidativ al neutrofilelor. Moştenirea legată de X este observată cel mai frecvent, dar formele autozomale recesive şi mutaţiile spontane pot duce, de asemenea, la boli clinice.

Deficienţa de aderenţă a leucocitelor, tip 1

Integrinele şi selectinele sunt molecule specializate care joacă un rol în localizarea leucocitelor către locurile de inflamaţie. Aceste molecule de adeziune facilitează interacţiunile celulă-celulă şi celulă-matrice extracelulară, permiţând leucocitelor circulante să se lipească şi să se rostogolească de-a lungul suprafeţelor celulelor endoteliale înainte de diapedeză în ţesuturile extravasculare. Un tren autozomal recesiv, deficienţa de aderenţă a leucocitelor de tip 1 şi expresia defectuoasă a moleculelor de adeziune p2-integrină (CD11/CD18) duc la afectarea traficului de leucocite, ceea ce duce la infecţii recurente, lipsa formării puroiului şi vindecarea slabă a rănilor. Leucocitoza apare deoarece celulele nu pot ieşi din circulaţie, iar infecţiile recurente ale pielii, căilor respiratorii, intestinelor, zonei perirectale şi zonelor gingivale şi parodontale sunt frecvente.

Sindromul hiper-IgE

Prezentare clinică

Sindromul hiper-IgE (HIES) este adesea denumit „sindromul Iov", deoarece persoanele afectate suferă de furuncule recurente, așa cum a făcut figura biblică chinuită. Descrierea inițială a acestei tulburări de imunodeficiență a fost la două fete cu piele deschisă cu abcese recidivante de piele stafilococică „rece" asociate cu furunculoză, celulită, otită recurentă, sinuzită, pneumatocel și un aspect facial grosier. Organismul predominant izolat din locurile de infecție este S aureus, deși sunt adesea identificate și alte organisme precum H influenzae, pneumococi, organisme gramnegative, Aspergillus sp. și C albicans. În mod caracteristic, pacienții au dermatită eczematoidă pruriginică cronică, pierderea defectuoasă a dinților primari, întârziere de creștere, facies grosier, scolioză, osteopenie, anomalii vasculare și unghii hiperkeratotice. Niveluri extrem de ridicate de IgE (>3000 lU/mL) au fost de asemenea observate în serul pacienților.

Patologie și patogeneză

Nivelurile ridicate de IgE sunt considerate a fi o consecință a răspunsului imunologic dereglat la citokine, dar nu este clar dacă hiper-IgE contribuie la susceptibilitatea observată la infecție sau este pur și simplu un epifenomen imunologic. Formele autozomale dominante au fost asociate cu mutații în STAT3, un factor transcripțional implicat în activarea receptorilor de citokine și factor de creștere. Răspunsurile la numeroase citokine par afectate, împreună cu funcția TH17 scăzută. Formele autosomale recesive au fost asociate cu mutații ale genei dedicate citokinezei-8 (DOCK8), ceea ce adaugă o susceptibilitate crescută la virusurile cutanate și limfopenia la prezentarea clinică. Un spectru de anomalii ale sistemului imunitar poate fi observat în HIES. Răspunsurile slabe ale anticorpilor la neoantigene, deficiența anticorpilor IgA împotriva S aureus și nivelurile scăzute de anticorpi la antigenii carbohidrați sugerează imunodeficiența umorală. Anomaliile funcționale ale limfocitelor T sunt sugerate de un număr absolut scăzut de limfocite T supresoare, răspunsuri proliferative slabe in vitro și defecte în producția de citokine. Mai multe rapoarte au documentat, de asemenea, anomalii foarte variabile în chemotaxia neutrofilelor.

Deficiență de receptor 3 asemănător taxei

Pacienții cu deficiență a receptorului toll-like 3 (TLR3) au arătat o susceptibilitate specifică la encefalita herpes simplex 1 (HSV1). În mod obișnuit, legarea modelelor moleculare asociate patogenului la TLR va activa factorii de transcripție, cum ar fi factorul nuclear kappa beta (NF-Kp), factorii de reglare a IFN și proteina activatoare 1, conducând la răspunsul imun. Defectele acestei căi afectează imunitatea virală. În deficiența de TLR3, sinteza defectuoasă a IFN-a, IFN-P și IFN-Ă duce la replicarea neinhibită a HSV1 în neuroni și celulele oligodendritice. Un fenotip similar este observat în deficiența UNC-93b autozomal recesiv. UNC-93b este necesar pentru funcția TLR3, deoarece translocă TLR3 la locul său de acțiune endozomal.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt manifestările clinice majore ale fiecăreia dintre cele cinci categorii de deficienţă imună primară?

Care sunt mecanismele patogenetice majore în fiecare categorie de deficienţă imună primară?

SIDA

Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) este una dintre cele mai mari epidemii din istoria omenirii. HIV este agentul responsabil de sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), cea mai frecventă tulburare de imunodeficienţă la nivel mondial. SIDA, ca urmare a unei infecţii cronice retrovirale cu HIV, produce disfuncţie severă a limfocitelor T CD4 helper, infecţii oportuniste şi afecţiuni maligne. SIDA este definită prin dovezi serologice ale infecţiei cu HIV în prezenţa unei varietăţi de boli indicator asociate cu imunodeficienţa clinică. Tabelele 3-6 şi 3-7 listează criteriile pentru definirea şi diagnosticarea SIDA. HIV se transmite prin expunerea la fluide corporale infectate sau prin contact sexual sau chiar perinatal. Transmiterea verticală de la mamă la copil poate avea loc în utero, în timpul naşterii şi prin alăptare. Transmisibilitatea virusului HIV este legată de virulenţa subtipului, încărcarea virală şi factorii imunologici ai gazdei.

TABELUL 3—6 Definiţia cazului de supraveghere pentru infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) în rândul adulţilor şi adolescenţilor (vârsta > 13 ani), Statele Unite ale Americii, 2008

Procentul de limfocite T „CD4" este procentul din totalul limfocitelor. Dacă numărul şi procentul de limfocite T CD4 nu corespund aceluiaşi stadiu de infecţie cu HIV, selectaţi stadiul mai sever.

1 Documentarea unei afecţiuni care defineşte SIDA înlocuieşte un număr de limfocite T CD4* de >200 celule/pL şi un procentaj de limfocite T CD4* din totalul limfocitelor de 14.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Supraveghere revizuită Definiţii de caz pentru infecţia cu HIV în rândul adulţilor, adolescenţilor şi copiilor cu vârsta <18 luni şi pentru infecţia cu HIV şi SIDA în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 18 luni şi <18 ani—Statele Unite, 2008. MMWR Recomm Rep. 2008 Dec 5;57(RR-101:1 -14. |PMID: 13008]

TABELUL 3—7 Condiţii care definesc SIDA.

Infecţii cu bacterii E, multiple sau recurente

Candidoza bronhiilor, traheei sau alveolelor

Candidoza esofagului

Cancer de col uterin, invaziv*

Cocci d I o id omy cos is, di sse m I nated sau extrapulmonar

Criptococoză, extrapulmonară

Criptosporidioza, intestinala cronica (durata > 1 luna)

Boala cu citomegalovirus (altele decât ficatul, splina sau ganglionii), debut la vârsta > 1 lună

Retinita cu citomegalovirus {cu pierderea vederii)1

Encefalopatie, legată de HIV

Herpes simplex: ulcere cronice (> 1 lună de durată) sau bronşită, pneumonită sau esofagită; debut la vârsta > 1 lună

Histoplasmoză, diseminată sau extrapu Imonară

Izosporiaza intestinala cronica (durata > 1 luna)

sarcomul Kaposi2

Pneumonie interstiţială limfoidă sau complex de hiperplazie limfoidă pulmonară12

Limfom, Burkitt (sau termen echivalent)

Limfom, imunoblastic (sau termen echivalent)

Limfom, primar, al creierului

Complexul Mycobacterium avium sau Mycobacterium kansasii, diseminat sau extrapulmonar2

Mycobacterium tuberculosis în orice loc, pulmonar,2 diseminat2 sau extrapulmonar2*

Mycobacterium, alte specii sau specii neidentificate, diseminate2 sau extrapulmonare2

Pneumonia cu Pneumocystis jirovecii2

Pneumonie, recurentă22

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Septicemia cu Salmonella, recurentă

Toxoplasmoza creierului, debut la vârsta > 1 lună2

Sindromul de epuizare atribuit HIV

Infecţia acută cu HIV se poate prezenta ca un sindrom viral febril, autolimitat, caracterizat prin oboseală, faringită, mialgii, erupţii cutanate maculopapulare,

limfadenopatie şi viremie semnificativă, fără anticorpi anti-HIV detectabili. Infecţia acută cu HIV poate fi detectată cu teste imunologice moderne de a patra sau a cincea generaţie care utilizează antigenul HIV p24 combinat şi testele de anticorpi HIV. Aceste teste imunologice de a patra sau a cincea generaţie pot detecta infecţia acută cu HIV în medie la 14 zile după infecţie. Mai rar, infecţia primară cu HIV poate fi asociată şi cu ulcere orogenitale sau esofagiene, meningoencefalită sau infecţie oportunistă. După o fază viremică iniţială, pacienţii se seroconversează şi se observă de obicei o perioadă de latenţă clinică. Ţesuturile limfatice devin centre pentru replicarea virală masivă în faza latentă, asimptomatică, a infecţiei cu HIV. Viremia HIV poate fi detectabilă prin test PCR; cu toate acestea, pot exista sau nu simptome clinice ale infecţiei cu HIV până când rezervele de CD4 devin profund diminuate. În timp, există o scădere progresivă a limfocitelor T CD4, o inversare a raportului normal de limfocite T CD4:CD8 şi numeroase alte tulburări imunologice. Manifestările clinice sunt direct legate de tropismul ţesutului HIV şi de funcţia imunitară defectuoasă. Deficienţa imună marcată este semnalată de dezvoltarea complicaţiilor neurologice, infecţii oportuniste sau afecţiuni maligne. Cursul de timp pentru progresia este foarte variabil, dar timpul median înainte de apariţia bolii clinice este de aproximativ 10 ani la persoanele netratate. Aproximativ 10% dintre cei infectaţi manifestă o progresie rapidă spre SIDA (în decurs de 5 ani de la infectare). O minoritate de indivizi sunt numiţi „controlori de elită" (încărcătură virală serică cantitativă HIV <50/mL) sau „controlori viremici" (încărcături virale detectabile, dar de nivel scăzut). La aceşti indivizi, factorii genetici, răspunsurile imune citotoxice ale gazdei, încărcătura virală şi virulenţa par să aibă un impact asupra susceptibilităţii la infecţie şi asupra ratei de progresie a bolii. Deşi nu sunt curative, terapiile antiretrovirale moderne pot suprima replicarea virală şi pot restabili funcţia imună, ducând la recuperarea clinică şi la o speranţă de viaţă semnificativ extinsă.

Patologie şi patogeneză

HIV este un lentivirus ARN monocatenar, cu sens pozitiv, al cărui ARN codifică pentru nouă gene (Tabelul 3-8). Chemokinele (citokine chemoatractante care reglează traficul de leucocite către locurile de inflamaţie) joacă un rol semnificativ în patogenia bolii HIV. În timpul etapelor iniţiale ale infecţiei şi proliferării virale, intrarea virionului şi infecţia celulară necesită legarea la doi coreceptori pe limfocitele T şi monocite/macrofage ţintă. Toate tulpinile HIV exprimă proteina de înveliş gp120, care se leagă de moleculele receptorului de suprafaţă CD4, dar diferite tulpini virale prezintă „tropism" sau specificitate tisulară pe baza co-receptorului pe care îl recunosc. Modificările fenotipului viral în cursul infecţiei cu HIV a unui individ pot duce la modificări ale tropismului şi citopatologiei în diferite stadii ale bolii. Tulpinile virale izolate în stadiile incipiente ale infecţiei şi asociate cu transmiterea mucoasei şi intravenoase (de exemplu, virusurile trofice R5) leagă macrofagele care exprimă receptorul de chemokine CCR5. În stadiile ulterioare ale bolii, tulpinile CXCR-4-tropice ale HIV sunt mai frecvent observate. Viruşii X4-trofici se leagă de receptorul de chemokine CXCR4, exprimat mai larg pe celulele T şi sunt asociate cu

formarea sincitiului. Deoarece receptorii de chemokine joacă un rol în intrarea în celulele virale, polimorfismele moştenite specifice ale receptorilor de chemokine influenţează susceptibilitatea la

După intrarea virionului în limfocitul T CD4, etapa de transcripţie inversă a replicării HIV este predispusă la erori din cauza lipsei mecanismelor de corectare în timpul şi după transcrierea inversă virală. Mutaţiile apar frecvent şi chiar şi în cadrul unui pacient individual, eterogenitatea HIV se dezvoltă rapid. Pacienţii pot fi infectaţi cu mai mult de o cvasispecie şi, prin mecanisme de recombinare, genele din tulpini separate se pot amesteca, contribuind la diversitatea genetică. Dezvoltarea tulpinilor distincte antigenic şi fenotipic contribuie la progresia bolii, rezistenţa clinică la medicamente şi lipsa de eficacitate a vaccinurilor timpurii.

Activarea celulară este critică pentru infectarea virală şi reactivarea ADN-ului proviral integrat. După intrarea virală şi dezasamblarea capsidei, reversul transcriptaza HIV transformă ARN viral neacoperit în ADN viral dublu catenar. Folosind mai multe proteine gazdă, inclusiv enzima integraza HIV, complexul ADN viral dublu catenar este transportat în nucleul celulei gazdă şi se integrează în cromozomul gazdă. ADN-ul HIV integrat este denumit „provirus" şi poate rămâne latent sau devine activ din punct de vedere transcripţional, în funcţie de starea de activare a celulei gazdă. Activarea celulară declanşează NF-Kp, un factor de transcripţie citoplasmatic care migrează către nucleu, iniţiind expresia genei virale. Proteina HIV Nef îmbunătăţeşte replicarea virală şi reduce răspunsurile imune antivirale ale gazdei. Sunt asamblaţi noi virioni infecţioşi. Proteinele virale şi ARN-ul sunt împachetate în membrana exterioară a celulei infectate printr-un proces numit înmugurire.

Deşi doar 2% din celulele mononucleare se găsesc periferic, ganglionii limfatici de la indivizii infectaţi cu HIV pot conţine cantităţi mari de virus sechestrat printre celulele dendritice foliculare infectate din centrele germinale. Pentru pacienţii infectaţi prin mucoasa vaginală sau rectală, ţesutul limfoid asociat intestinului este un loc major de replicare şi persistenţă virală. Ţesutul limfoid asociat cu intestinul găzduieşte majoritatea celulelor T ale gazdei, iar atunci când celulele epidermice Langerhans infectate cu HIV migrează către ganglionii limfatici drenaţi, un număr mare de limfocite se confruntă cu virusul legat de suprafaţă. Persistenţa virusului în aceste structuri limfoide secundare declanşează activarea celulară şi epuizarea masivă, irevocabilă a rezervoarelor de limfocite T CD4, precum şi latenţa bolii. Scăderea marcată a numărului de limfocite T CD4 se datorează mai multor mecanisme: (1) infecţia directă mediată de HIV şi distrugerea limfocitelor T CD4 în timpul replicării virale; (2) epuizarea prin fuziune şi formarea celulelor gigantice multinucleate (formarea sincitiului); (3) toxicitatea proteinelor virale pentru limfocitele T CD4 şi precursorii hematopoietici; (4) pierderea factorilor costimulatori ai limfocităilor T, cum ar fi CD28; şi (5) inducerea apoptozei celulelor T neinfectate. Activitatea CD8 CTL este iniţial rapidă şi eficientă în controlul viremiei, dar mai târziu induce generarea de mutaţii de evadare virale. În cele din urmă, proliferarea virală depăşeşte răspunsurile gazdei, iar imunosupresia indusă de HIV duce la progresia bolii.

Anticorpii neutralizanţi sunt generaţi foarte târziu, dar mutaţiile proteinelor învelişului HIV depăşesc răspunsurile umorale protectoare. În timp, infecţia se caracterizează prin dereglarea sistemică, generalizată a citokinelor şi activarea imunităţii. Hiperactivitatea sistemului imunitar creşte infecţia naivă cu celule T. În cele din urmă, aceste evenimente se dovedesc dăunătoare pentru menţinerea organelor limfatice, integritatea măduvei osoase şi răspunsurile imune eficiente.

În plus faţă de defectele imune mediate de celule, funcţia limfocitelor B este alterată astfel încât mulţi indivizi infectaţi cu HIV au hipergammaglobulinemie marcată, dar răspunsuri specifice anticorpilor afectate. Atât răspunsurile anamnestice, cât şi cele la neoantigene pot fi afectate.

Dezvoltarea cuantificării ARN-ului HIV din plasmă ca un test pentru măsurarea poverii virale a condus la o mai bună înţelegere a dinamicii HIV şi a oferit un instrument pentru evaluarea răspunsului la terapie. În ciuda suprimării virale în sângele periferic, replicarea şi activarea limfocitelor T infectate pot continua în ganglionii limfatici şi în sistemul nervos central (SNC), într-un fenomen numit „scăparea SNC". Riscul de progresie spre SIDA pare corelat cu încărcătura virală a unui individ după seroconversie. Datele din mai multe cohorte clinice mari au arătat o corelaţie directă între numărul de limfocite T CD4 şi riscul de infecţii oportuniste şi malignitate care definesc SIDA. Încărcătura virală şi gradul de epuizare a limfocitelor T CD4 servesc ca indicatori clinici importanţi ai stării imune la persoanele infectate cu HIV. Numărul de limfocite T CD4 este probabil mai bun pentru stadializarea bolii şi încărcarea virală mai bună ca măsură indirectă pentru progresia bolii sau pentru monitorizarea răspunsului la terapie. Profilaxia infecţiilor oportuniste, cum ar fi pneumonia pneumocystis (PCP) este recomandată atunci când numărul de limfocite T CD4 ajunge la <200 celule/pL. Pacienţii cu infecţie HIV cu un număr de limfocite T CD4 <50 celule/pL prezintă un risc semnificativ crescut de retinită cu citomegalovirus (CMV) şi infecţie cu complexul M avium (MAC). Din păcate, unele complicaţii ale infecţiei cu HIV, inclusiv infecţia cu tuberculoză, limfomul non-Hodgkin şi bolile cardiovasculare, hepatice şi neurocognitive, pot apărea chiar şi cu un număr puternic de CD4.

Monocitele, macrofagele şi celulele dendritice exprimă, de asemenea, receptorii HIV (CD4) şi pot fi infectate cu HIV. Acest lucru facilitează transferul virusului către ţesuturile limfoide şi locurile imunoprivilegiate, cum ar fi SNC. Monocitele infectate cu HIV vor elibera, de asemenea, cantităţi mari de citokine reactante de fază acută, inclusiv IL-1, IL-6 şi TNF, contribuind la simptomatologia constituţională. TNF, în special, a fost implicat în sindromul de epuizare severă observat la pacienţii cu boală avansată. Infecţiile concomitente pot servi ca cofactori pentru infecţia cu HIV, facilitează intrarea în mucoasă şi cresc expresia HIV prin producţia îmbunătăţită de citokine, expresia suprafeţei co-receptoarelor sau mecanismele de activare celulară crescute. Studiile epidemiologice ale pacienţilor infectaţi cu HSV-2 demonstrează un risc crescut de a dobândi HIV de 2 până la 7 ori în comparaţie cu cohortele similare.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale SIDA sunt consecința directă a deficienței imunologice progresive și severe induse de HIV. Pacienții sunt susceptibili la o gamă largă de infecții atipice sau oportuniste cu agenți patogeni bacterieni, virali, protozoari și fungici. Simptomele nespecifice comune includ febră, transpirații nocturne și scădere în greutate. Pierderea în greutate și caşexia pot fi cauzate de greață, vărsături, anorexie sau diaree. Ele prevestesc adesea un prognostic prost.

Riscul de infecții oportuniste crește pe măsură ce numărul de limfocite T CD4 scade. Agenții patogeni fungici pot afecta gazdele imunocompetente, dar provoacă frecvent infecții oportuniste la pacienții imunosupresivi infectați cu HIV. Infecțiile cu meningoencefalită Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum diseminată și Coccidioides immitis diseminată sunt de obicei observate în stadiile târzii ale bolii, când numărul de CD4 este sub 200 celule/pL. Simptomele meningoencefalitei C. neoformans includ febră, stare de rău, dureri de cap, fotofobie și greață. Prezentarea cu status mental alterat sau presiune intracraniană crescută este asociată cu un risc mai mare de deces (sau sechele neurologice pe tot parcursul vieții după supraviețuire). Ocazional, un criptococom cerebral se prezintă ca o leziune de masă a SNC.

Găsită în solul regional contaminat cu excremente de păsări și lilieci, infecția cu H capsulatum este caracterizată prin simptome constituționale proeminente, simptome pulmonare frecvente și simptome de meningoencefalită subacută. Boala diseminată poate reprezenta reactivarea bolii latente atunci când imunitatea celulară eșuează.

Considerat anterior a fi un protozoar, dar acum clasificat ca o ciupercă, Pneumocystis jirovecii este una dintre cele mai frecvente infecții oportuniste la pacienții cu SIDA. Pacienții prezintă din punct de vedere clinic febră, tuse, dificultăți de respirație și hipoxemie, cu severitate de la ușoară la care pune viața în pericol. PCP poate reprezenta o nouă achiziție a infecției sau reactivarea infecției anterioare. Un diagnostic de PCP poate fi pus prin fundamentarea constatărilor clinice și radiografice cu anticorpi fluorescenți direcți împotriva PCP în probele de sputa expectorate. Pentru diagnostic poate fi necesară și colorarea cu Wright-Giemsa sau cu metanamină de argint a probelor de spută indusă. Pot fi necesare teste diagnostice suplimentare, cum ar fi lavaj bronhoalveolar sau biopsie transbronșică cu fibre optice, pentru a stabili diagnosticul în contextul testării inițiale echivoce, dar suspiciuni puternice de boală. Complicațiile PCP includ pneumotorace, boala parenchimatoase progresivă cu insuficiență respiratorie severă și, cel mai frecvent, reacții adverse la medicamentele utilizate pentru tratament și profilaxie.

Ca o consecință a disfuncției imune cronice, persoanele infectate cu HIV prezintă, de asemenea, un risc ridicat pentru alte infecții pulmonare, inclusiv pneumonii bacteriene cu S pneumoniae, H influenzae și P aeruginosa; infecții micobacteriene cu Mycobacterium tuberculosis sau complex Mycobacterium avium-intracellulare (MAC); și infecții fungice cu C neoformans, H capsulatum, Aspergillus sp. sau C immitis. Suspiciunea clinică urmată de diagnosticarea precoce a acestor infecții ar trebui să conducă la un tratament agresiv.

Riscul de reactivare a M tuberculosis este estimat la 5-10% pe an la pacienţii infectaţi cu HIV, comparativ cu un risc pe viaţă de 10% la cei fără HIV. În plus, din cauza răspunsurilor anergice ale pielii, diagnosticul infecţiei tuberculoase latente în interesul prevenirii bolii active poate fi întârziat. Dezvoltarea tuberculozei active este accelerată semnificativ în infecţia cu HIV ca urmare a imunităţii celulare compromise. Simptomele respiratorii de tuse, dispnee sau durere toracică pleuritică pot fi asociate cu debutul insidios de febră, stare de rău, scădere în greutate şi anorexie. Manifestările extrapulmonare apar la până la 70% dintre pacienţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză, tuberculoza miliară şi meningita tuberculoasă reprezentând complicaţii mai grave. Apariţia rezistenţei multiple la medicamente poate agrava problema. M avium-intracellulare este un agent patogen mai puţin virulent decât M tuberculosis, iar infecţiile diseminate apar de obicei numai cu imunodeficienţă clinică severă. M avium-intracellulare supravieţuieşte intracelular în interiorul macrofagelor din cauza sintezei defectuoase a citokinelor (IFN-y, IL-2, IL-12, TNF), ceea ce duce la distrugerea organismelor fagocitate. Simptomele MAC sunt nespecifice şi constau de obicei în febră, scădere în greutate, anemie şi tulburări gastrointestinale cu diaree.

Prezenţa la examenul fizic a candidozei bucale (afte) şi a leucoplaziei păroase este strâns corelată cu infecţia cu HIV şi prefigurează o progresie rapidă spre SIDA. Candidoza orală se dezvoltă atunci când funcţia imună locală şi sistemică redusă, uneori combinată cu dezechilibre metabolice, contribuie la dezvoltarea oportunistă a Candida, care este de obicei un organism comensal. Persoanele infectate cu HIV cu candidoză orală prezintă un risc mult mai mare de candidoză esofagiană, care se poate prezenta sub formă de durere substernală şi disfagie. Această infecţie şi prezentarea clinică caracteristică sunt atât de frecvente încât majoritatea practicienilor tratează aceste simptome cu terapie antifungică orală empirică. În cazul în care pacientul nu răspunde rapid, trebuie explorate alte explicaţii pentru simptomele esofagiene, inclusiv herpes simplex şi esofagita CMV. Virusul Epstein-Barr (EBV) este cauza leucoplaziei piloase, o altă complicaţie orală a HIV, manifestată prin îngroşarea albă a pliurilor mucoasei, cel mai proeminentă pe mucoasa bucală, palatul moale şi podeaua gurii.

Diareea a fost o caracteristică distinctă a SIDA şi duce la pierdere semnificativă, morbiditate şi mortalitate. Diareea persistentă, mai ales atunci când este însoţită de febră mare şi dureri abdominale, poate semnala enterocolită infecţioasă. Gradul de limfopenie CD4 este semnificativ corelat cu riscul de infecţii oportuniste ale tractului gastrointestinal. Lista potenţialilor agenţi patogeni în astfel de cazuri este lungă şi include bacterii, MAC, protozoare (Cryptosporidium, Microsporidia, Isospora belli, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia) şi chiar HIV însuşi. Datorită concentraţiilor lor reduse de acid gastric, pacienţii au, de asemenea, o susceptibilitate crescută la gastroenterita infecţioasă neoportunistă cu Campylobacter, Salmonella şi Shigella. Coinfecţia cu hepatita virală (VHB, VHC, CMV) poate duce la accelerarea cirozei şi a bolii hepatice în stadiu terminal, dar, din fericire, instituirea terapiei antiretrovirale poate duce la o reducere a bolii clinice.

Leziunile cutanate asociate frecvent cu infecţia cu HIV sunt de obicei clasificate ca infecţioase (virale, bacteriene, fungice), neoplazice sau nespecifice. Virusul herpes simplex (HSV) şi virusul herpes zoster (HZV) pot provoca leziuni cronice persistente sau progresive la pacienţii cu imunitate celulară compromisă. HSV cauzează în mod obişnuit leziuni orale şi perianale, dar poate fi o boală care defineşte SIDA atunci când implică plămânul sau esofagul. Riscul de infecţie diseminată cu HSV sau HZV şi prezenţa molluscum contagiosum par a fi corelate cu gradul de imunosupresie. Dermatita seboreică cauzată de Pityrosporum ovale şi infecţiile fungice ale pielii (C albicans, specii dermatofite) sunt, de asemenea, frecvente la pacienţii infectaţi cu HIV. Infecţiile cu Staphylococcus aureus, inclusiv S aureus rezistent la meticilină, pot provoca foliculită, furunculoză şi impetigo bulos la pacienţii infectaţi cu HIV şi pot necesita un tratament agresiv pentru a preveni diseminarea şi sepsisul. Bacilar

angiomatoza este o afecţiune dermatologică cu potenţial fatală a leziunilor celulelor endoteliale vasculare proliferative asemănătoare tumorii, rezultatul infecţiei cu Bartonella quintana sau Bartonella henselae. Leziunile pot să semene cu cele ale sarcomului Kaposi, dar răspund la tratamentul cu tetracicline.

Manifestările SNC la pacienţii infectaţi cu HIV includ infecţii ale SNC şi afecţiuni maligne. Toxoplasmoza se prezintă frecvent cu leziuni care ocupă spaţiu, provocând dureri de cap, stare mentală alterată, convulsii sau deficite neurologice focale. Meningita criptococică se manifestă de obicei ca durere de cap şi febră. Până la 90% dintre pacienţii cu meningită criptococică prezintă un test seric pozitiv pentru antigenul C neoformans.

Pacienţii cu tulburări neurocognitive asociate cu HIV au de obicei dificultăţi cu sarcinile cognitive, memorie slabă pe termen scurt, funcţia motrică încetinită, modificări de personalitate sau afective şi demenţă în creştere şi scădere. În forma sa severă, demenţa SIDA poate fi caracterizată prin întârziere psihomotorie severă, akineză şi tulburări de limbaj, asociate cu atrofie corticală larg răspândită şi mărirea ventriculară la imagistica prin CT sau RMN. Până la 50% dintre pacienţii cu SIDA suferă de această tulburare, poate cauzată de infecţia glială sau macrofagică cu HIV, care are ca rezultat modificări inflamatorii distructive în SNC. Viruşii R5 sunt trofici pentru celulele de linie monocitară din SNC. Diagnosticul diferenţial al modificărilor SNC este larg şi include tulburări metabolice şi encefalopatie toxică rezultată din medicamente. Alte cauze ale stării mentale alterate includ neurosifilisul, CMV sau encefalita herpes simplex, meningita micobacteriană sau criptococică, limfomul şi leucoencefalopatia multifocală progresivă, o boală demielinizantă progresivă cauzată de un papovavirus JC.

Manifestările sistemului nervos periferic ale infecţiei cu HIV includ polineuropatii senzoriale, motorii şi inflamatorii. Aproape 33% dintre pacienţii cu boală HIV avansată dezvoltă amorţeală periferică, furnicături şi durere la extremităţi. Aceste simptome sunt probabil un rezultat al pierderii axonilor nervoşi din infecţia neuronală directă cu HIV. Alcoolismul, boala tiroidiană, sifilisul, deficitul de vitamina B12, toxicitatea medicamentelor (de exemplu, stavudină sau didanozină), poliradiculopatia ascendentă asociată cu CMV şi

mielita transversală cauzează, de asemenea, neuropatii periferice. Mai rar, pacienţii infectaţi cu HIV pot dezvolta o polineuropatie inflamatorie demielinizantă similară cu sindromul Guillain-Barre; totuşi, spre deosebire de neuropatiile senzoriale, această polineuropatie inflamatorie demielinizantă se prezintă de obicei înainte de apariţia imunodeficienţei aparente clinic. Originea acestei afecţiuni nu este cunoscută, deşi se suspectează o reacţie autoimună. Retinita CMV este cea mai frecventă cauză a pierderii vizuale rapid progresive la pacienţii infectaţi cu HIV. Diagnosticul poate fi dificil de pus, deoarece infecţia cu Toxoplasma gondii, microinfarctul şi necroza retiniană pot provoca pierderea vederii.

Afecţiunile maligne legate de HIV frecvent întâlnite în SIDA includ sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin, limfomul primar al SNC, carcinomul invaziv de col uterin şi carcinomul scuamos anal. Deteriorarea supravegherii şi apărării imune şi expunerea crescută la virusurile oncogene par să contribuie la dezvoltarea acestor neoplasme.

Sarcomul Kaposi este cel mai frecvent cancer asociat HIV. În San Francisco, 15-20% dintre bărbaţii infectaţi cu HIV care fac sex cu bărbaţi dezvoltă această tumoră în timpul progresiei bolii lor. Din motive neclare, sarcomul Kaposi este mai puţin frecvent la femei şi copii. Spre deosebire de sarcomul Kaposi clasic, care afectează bărbaţii în vârstă din Africa şi regiunea mediteraneană, boala la pacienţii infectaţi cu HIV se poate prezenta fie cu leziuni cutanate localizate, fie cu implicare limfatică sau viscerală diseminată. Este adesea o boală progresivă, iar afectarea pulmonară poate fi fatală. Din punct de vedere histologic, leziunile sarcomului Kaposi constau dintr-o populaţie de celule mixte care include celule endoteliale vasculare şi celule fusiforme într-o reţea de colagen. Sarcomul Kaposi este cauzat de herpesvirusul uman 8 (HHV-8), care la pacienţii imunocompromişi pare să promoveze angiogeneza prin factorul de creştere şi producţia de produs genetic proinflamator. HIV în sine pare să induce citokine şi factori de creştere care stimulează proliferarea celulelor tumorale, mai degrabă decât să provoace transformarea celulară malignă. Din punct de vedere clinic, sarcomul Kaposi cutanat se prezintă în mod obişnuit ca o leziune cutanată nodulară purpurie sau o leziune orală nedureroasă. Locurile de afectare viscerală includ plămânul, ganglionii limfatici, ficatul şi tractul gastro-intestinal. În tractul gastro-intestinal, sarcomul Kaposi poate duce fie la hemoragie acută, fie la pierderi cronice de sânge. În plămân, se prezintă adesea ca infiltrate nodulare grosiere bilaterale, asociate frecvent cu revărsate pleurale.

Limfomul non-Hodgkin este deosebit de agresiv la pacienţii infectaţi cu HIV şi indică de obicei un compromis imun semnificativ. Majoritatea acestor tumori sunt limfoame cu celule B de grad înalt, cu predilecţie pentru diseminare. Stimularea cronică a celulelor B, disfuncţia imună şi pierderea imunoreglării celulelor infectate cu EBV sunt toţi factori de risc pentru transformarea celulelor selectate clonal şi dezvoltarea limfomului non-Hodgkin. Limfomul cu celule mari şi cel de tip Burkitt sunt adesea asociate cu EBV, dar reprezintă doar aproximativ jumătate din cazuri. Multe cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate ale bolii, iar SNC este frecvent implicat fie ca loc primar, fie ca loc extranodal al bolii răspândite.

Displazia anală şi carcinomul scuamos anal sunt mai frecvent întâlnite la bărbaţii infectaţi cu HIV care fac sex cu bărbaţi. Aceste afecţiuni sunt asociate cu infecţia anală sau rectală concomitentă cu tipuri oncogene de papilomavirus uman (HPV). La femeile infectate cu HIV, incidenţa displaziei cervicale asociate cu HPV este de până la 40%, iar displazia, şi fără screening adecvat pentru depistarea şi tratamentul precoce, poate evolua spre carcinom cervical invaziv.

La pacienţii infectaţi cu HIV, aderarea la schemele de tratament cu mai multe medicamente rămâne o provocare, dar în mod clar o astfel de terapie antiretrovială (ART) îmbunătăţeşte funcţia imună. Din motive neclare, pacienţii infectaţi cu HIV au o rată neobişnuit de mare de reacţii adverse la o mare varietate de antibiotice şi dezvoltă frecvent reacţii cutanate severe, debilitante. Hipersensibilitatea şi toxicitatea la medicamente pot fi severe, pot pune viaţa în pericol şi pot limita viaţa cu anumiţi agenţi.

Sindromul de reconstituire imună este o reacţie care apare la câteva zile până la săptămâni după iniţierea tratamentului antiretroviral. Recidiva clinică sau agravarea infecţiilor micobacteriene, pneumocistei, hepatitei sau neurologice apare ca urmare a reapariţiei activităţii imune, determinând agravarea paradoxală a inflamaţiei, posibil pe măsură ce antigenele reziduale sau agenţii patogeni subclinici sunt atacaţi.

Alte complicaţii ale infecţiei cu HIV includ artride, miopatie, sindroame gastro-intestinale, disfuncţii ale glandelor suprarenale şi tiroide, citopenii hematologice şi nefropatie. Pe măsură ce pacienţii trăiesc mai mult din cauza TAR puternic, complicaţiile cardiovasculare au devenit mai proeminente. ART a fost asociat cu dislipidemie, rezistenţă la insulină şi alte anomalii metabolice. Infecţia cu HIV în sine poate fi aterogenă, atât prin efecte asupra lipidelor, cât şi prin mecanisme proinflamatorii.

De când boala a fost descrisă pentru prima dată în 1981, cunoştinţele medicale despre patogeneza de bază a infecţiei cu HIV şi a SIDA au crescut într-un ritm fără precedent în istoricul medical. Aceste cunoştinţe au condus la dezvoltarea rapidă a terapiilor îndreptate spre controlul infecţiei cu HIV, precum şi a multitudinii de infecţii oportuniste şi cancere complicate.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt principalele manifestări clinice ale SIDA?

Care sunt paşii majori în dezvoltarea SIDA după infectarea cu HIV?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 744-46 pentru răspunsuri)

CAZUL 7

O femeie de 40 de ani vine la clinică cu antecedente de agravare a congestiei nazale şi infecţii recurente ale sinusurilor. A fost sănătoasă până acum aproximativ 1 an, când a observat pentru prima dată rinoree persistentă, strănut şi înfundare. Ea a remarcat că, atunci când a plecat într-o vacanţă de 2 săptămâni în Mexic, rinoreea ei a dispărut, pentru a reveni când a venit din nou acasă. Ea a locuit în aceeaşi casă în ultimii 5 ani împreună cu soţul ei şi un copil. Au un câine de 4 ani şi o pisică de 1 an. La examenul fizic, ea are turbinate nazale umflate şi pline şi un aspect pietruit al faringelui posterior.

Întrebări

Care sunt mecanismele fiziopatologice în rinita alergică?

Care sunt simptomele şi semnele rinitei alergice?

Care sunt posibilele complicaţii ale rinitei alergice?

CAZ

Un copil de 2 luni este internat la UTI cu febră, hipotensiune arterială, tahicardie şi letargie. Istoricul medical este remarcabil pentru o spitalizare similară la vârsta de 2 săptămâni. Examenul fizic este remarcabil pentru o temperatură de 39°C, afte bucală şi râs în câmpurile pulmonare drepte. Filmul cu raze X toracice dezvăluie pneumonie multilobară. Având în vedere antecedentele infecţiilor severe recurente, medicul pediatru suspectează o tulburare de imunodeficienţă.

Întrebări

Care este cea mai probabilă imunodeficienţă la acest copil? De ce?

Care sunt defectele genetice şi celulare de bază asociate cu această boală?

Care este prognosticul general pentru pacienţii cu această tulburare?

CAZUL 9

Un băiat de 18 luni este adus la urgenţă de către părinţii săi cu febră mare, dificultăţi de respiraţie şi tuse. Băiatul a fost bine până la vârsta de 6 luni. De atunci, a avut patru crize de otită medie, iar din cauza severităţii şi recidivei acestora, a fost administrat timp de câteva luni cu antibiotice profilactice. I s-a scos recent antibioticele pentru a vedea cum se va descurca. Cu o zi înainte de prezentare, a dezvoltat o tuse care a evoluat rapid într-o boală cu febră mare şi letargie. Ambii părinţi sunt sănătoşi, iar el are o soră mai mare sănătoasă. Istoricul familiei tatălui său este neremarcabil, dar unchiul său matern a murit de pneumonie în copilărie. Examinarea este remarcabilă pentru un copil dezvoltat normal, care este letargic şi tahipneic. Temperatura lui este de 39°C şi are zgomote respiratorii scăzute la ambele baze pulmonare. Filmul cu raze X toracice arată consolidarea lobilor inferiori drept şi stângi, precum şi revărsate pleurale bilaterale. El este internat la spital, iar hemoculturile băiatului cresc Streptococcus pneumoniae a doua zi. Testele imunologice arată niveluri

foarte scăzute de anticorpi IgG, IgM şi IgA în ser, iar citometria în flux arată absenţa limfocitelor B circulante.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil la acest pacient? De ce?

Care este defectul patofiziologic primar al afecţiunii şi cum duce el la această prezentare clinică?

De ce copiii afectaţi sunt în general bine până la vârsta de 4-6 luni?

CAZUL 10

Un tânăr de 18 ani se prezintă cu plângeri de febră, dureri faciale şi congestie nazală în concordanţă cu un diagnostic de sinuzită acută. Istoricul său medical este remarcabil pentru multiple infecţii ale sinusurilor, două episoade de pneumonie şi diaree cronică, toate sugerând un sindrom de imunodeficienţă primară. Examenul stabileşte un diagnostic de sindrom de imunodeficienţă variabilă comun.

Întrebări

Care sunt manifestările infecţioase comune ale sindromului de imunodeficienţă variabilă comună?

Care sunt anomaliile imunologice care stau la baza acestor manifestări infecţioase?

Pentru ce alte boli este acest pacient cu risc crescut?

Ce tratament este indicat?

CAZUL 11

Un băieţel de 2 ani este internat cu abcese recidivante de Staphylococcus aureus. Aceasta este a patra sa spitalizare; două spitalizări anterioare au fost, de asemenea, cu abcese S aureus, iar una cu pielonefrită Serratia marcescens. Părinţii, sora şi fratele lui nu au fost niciodată internaţi pentru infecţii. Infecţiile recurente duc la o analiză, iar băiatul este diagnosticat cu boală granulomatoasă cronică.

Întrebări

Care este mecanismul probabil de moştenire a bolii granulomatoase cronice?

Care este defectul imunitar fundamental în boala granulomatoasă cronică?

De ce anumite infecţii sunt mai frecvente la persoanele cu aceasta?

stare?

CAZUL 12

Un bărbat de 31 de ani, consumator de droguri injectabile, se prezintă la departamentul de urgenţă cu o plângere principală de dificultăţi de respiraţie. El descrie un istoric de o lună de febră intermitentă şi transpiraţii nocturne asociate cu o tuse neproductivă. A devenit din ce în ce mai greu de respirat, iniţial dispneic doar la efort, dar acum dispneic în repaus. Se pare că suferă de detresă respiratorie moderată. Semnele sale vitale sunt anormale, cu o temperatură de 39°C, ritmul cardiac de 112 bpm, ritmul respirator de 20/min şi o saturaţie de oxigen de 88% la aerul camerei. Examenul fizic este de altfel neremarcabil, dar notabil pentru absenţa zgomotelor pulmonare anormale. Filmul cu raze X toracice dezvăluie un infiltrat interstiţial difuz caracteristic pneumoniei pneumocystis, o infecţie oportunistă.

Întrebări

Care este boala de bază cel mai probabil responsabilă pentru susceptibilitatea acestui bărbat la pneumonia pneumocystis?

Care este patogeneza imunosupresiei cauzate de această boală de bază?

Care este istoria naturală a acestei boli? Care sunt unele dintre manifestările clinice frecvente observate în timpul progresiei sale?

REFERINŢE

General

Abbas AK şi colab. Imunologie de bază: Funcţii şi tulburări ale sistemului imunitar, ed. a 5-a. Elsevier, 2015.

Akdis M şi colab. Interleukine, de la 1 la 38, interferoni, factor de creştere transformator-Ş şi TNF-a: receptori, funcţii şi roluri în boli. J Allergy Clin Immunol. 2016 138:984-1010.

DeFranco AL şi colab. Imunitatea: Răspunsul imun în bolile infecţioase şi inflamatorii. New Science Press Ltd, 2007.

Noval Rivas M şi colab. Celulele T reglatoare în bolile alergice. J Allergy Clin Immunol. 2016 septembrie;138(3):639-

52. [PMID: 27596705]

O'Shea JJ şi colab. JAK şi STAT în imunitate, imunodeficienţă şi cancer. N Engl J Med. 2013 10 ianuarie;368(2):161-70. [PMID: 23301733]

Schwartz RS. Conferinţă Shattuck: diversitatea repertoriului imunitar şi imunoreglarea. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348(11):1017-26. [PMID: 12637612]

van de Veen W şi colab. Rolul celulelor B reglatoare în toleranţa imună la alergeni şi nu numai. J Allergy Clin Immunol. 2016 septembrie;138(3):654-65. [PMID: 27596706]

Rinită alergică

Adkinson FN şi colab., eds. Principiile şi practica alergiilor lui Middleton, ed. a 8-a. Mosby, 2013.

Akdis CA şi colab. Mecanisme şi tratamentul bolii alergice în imaginea de ansamblu a celulelor T reglatoare. J Allergy Clin Immunol. 2009 Apr;123(4):735-46. [PMID: 19348912]

Bernstein DI şi colab. Rinita alergică: mecanisme şi tratament. Immunol Allergy Clin North Am. 2016 mai;36(2):261-78. [PMID: 27083101]

Durham SR şi colab. Eficacitatea clinică pe termen lung a imunoterapiei cu polen de iarbă. N Engl J Med. 12 august 1999;341(7):468-75. [PMID: 10441602]

Jutel M şi colab. Consens internaţional asupra imunoterapiei alergice. J Allergy Clin Immunol. 2015 septembrie;136(3):556-68. [PMID: 26162571]

Kariyawasam HH şi colab. Rinita alergică, rinosinuzita cronică şi astmul: dezlegarea unei relaţii complexe. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. 2013 Feb;21(1):79-86. [PMID: 23241653]

Wheatley LM şi colab. Practica clinica. Rinite alergice. N Engl J Med. 29 ian 2015;372(5):456-63. [PMID: 25629743]

Boli de imunodeficienţă primară

Bonilla FA şi colab. Document de consens internaţional (ICON): tulburări de imunodeficienţă variabilă comune. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 ian-feb;4(1):38-59. [PMID: 26563668]

Bousfiha A şi colab. Clasificarea fenotipică IUIS 2015 pentru imunodeficienţe primare. J Clin Immunol. 2015 nov;35(8): 727-38. [PMID: 26445875]

Notarangelo LD. Imunodeficienţe primare. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94. [PMID: 20042228]

Ochs HD et al, eds. Boli de imunodeficienţă primară: o abordare moleculară şi genetică, ed. a 3-a. Oxford University Press, 2014.

Parvaneh N şi colab. Imunodeficienţe primare: o poveste care evoluează rapid. J Allergy Clin Immunol. Februarie 2013;131(2):314-23. [PMID: 23374262]

Starr SP. Actualizare imunologică: boli de imunodeficienţă primară. FP Esent. 2016 noiembrie;450:35-53. [PMID: 27869441]

Sullivan KE şi colab. Deficienţele imune ale lui Stiehm. Presa Academică, 2014.

SIDA

Boassa A şi colab. Activarea imună înnăscută cronică ca cauză a imunopatogenezei HIV-1. Clin Immunol. 2008 Mar;126(3):235-42. [PMID: 17916442]

Cary DC şi colab. Mecanismele moleculare ale latenţei HIV. J Clin Invest. Februarie 2016;126(2):448-54. [PMID:

26731470]

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. HIV/SIDA. https://www.cdc.gov/hiv/. Accesat 2 aprilie 2018.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Definiţie revizuită a cazului de supraveghere pentru infecţia cu HIV - Statele Unite

State, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Apr 11;63(RR-03):1-10. [PMID: 24717910]

Fauci AS. Sindromul imunodeficienţei dobândite: spectrul clinic în continuă lărgire. JAMA. 2016 Iul 12;316(2):230. [PMID: 27404204]

Jones RB şi colab. Celulele T CD8+ specifice HIV şi eradicarea HIV. J Clin Invest. Februarie 2016;126(2):455-63. [PMID: 26731469]

Saag MS. Ghidul Sanford pentru terapia HIV/SIDA 2017: ediţia de buzunar, ed. 25. Terapia antimicrobiană, 2017.

CAPITOL

4

Boli Infecţioase

Christina T. Fiske, MD, MPH, & Karen C. Bloch, MD, MPH

Bolile infecţioase rămân una dintre principalele cauze de deces atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare. Infecţiile provoacă morbiditate şi mortalitate semnificativă, în special la persoanele care sunt cele mai vulnerabile la boală: foarte tineri, vârstnici, imunocompromişi şi lipsiţi de drepturi.

Patogenia bolilor infecţioase reflectă relaţia dintre gazda umană, agentul infecţios şi mediul extern. Figura 4-1 prezintă o paradigmă gazdă-agent-mediu pentru studiul bolilor infecţioase. Agentul infecţios poate fi fie exogen (adică nu se găseşte în mod normal pe sau în organism) sau endogen (adică unul care poate fi cultivat în mod obişnuit dintr-un loc anatomic specific, dar care în mod normal nu provoacă boală la gazdă). Infecţia are loc atunci când un agent exogen este introdus într-o gazdă din mediu sau când un agent endogen învinge imunitatea înnăscută a gazdei pentru a provoca boală. Susceptibilitatea gazdei joacă un rol important în ambele situaţii.

FIGURA 4-1 Relaţiile fundamentale implicate în modelul de interacţiune gazdă-agent-mediu. La gazdă, mecanismele patogenetice se extind de la nivelul populaţiilor (de

exemplu, transmiterea de la persoană la persoană) până la nivelul proceselor celulare şi moleculare (de exemplu, susceptibilitatea genetică).

Mediul include vectori (insecte şi alţi purtători care transmit agenţi infecţioşi) şi gazde sau rezervoare zoonotice (animale care adăpostesc agenţi infecţioşi şi adesea acţionează pentru a amplifica agentul infecţios). De exemplu, şoarecele cu picioare albe (Peromyscus leucopus) serveşte drept rezervor animal pentru Borrelia burgdorferi, bacteria care provoacă boala Lyme. Căpuşa Ixodes serveşte ca un vector de insecte. Infecţia la şoarece este asimptomatică, iar bacteriile se pot multiplica la niveluri ridicate la acest animal. Când larva de căpuşă se hrăneşte cu un şoarece infectat, aceasta devine secundar infectată cu B burgdorferi, iar această infecţie persistă atunci când căpuşa se mută într-o nimfă. Ulterior, atunci când o nimfă infectată se hrăneşte cu un om, bacteria este transmisă prin saliva infectată în fluxul sanguin al gazdei, provocând boala.

Studiul bolilor infecţioase necesită o înţelegere a patogenezei la nivelul populaţiei, individului, celulei şi genei. De exemplu, la nivel de populaţie, răspândirea tuberculozei în comunitate este legată de interacţiunile sociale ale unei gazde umane infecţioase. Au apărut focare de tuberculoză în grupuri, cum ar fi adăposturile pentru persoane fără adăpost, închisorile şi casele de bătrâni, atunci când un caz index intră în contact strâns cu persoane susceptibile. La nivel individual, tuberculoza rezultă din inhalarea picăturilor respiratorii care conţin bacili tuberculi transportaţi în aer. La nivel celular, aceşti bacili activează celulele T, care joacă un rol critic în reţinerea infecţiei. Indivizii cu un răspuns afectat al celulelor T (de exemplu, cei infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane [HIV]) prezintă un risc deosebit de mare de a dezvolta tuberculoză activă în momentul infecţiei iniţiale sau de reactivare a tuberculozei latente pe măsură ce imunitatea lor scade. În cele din urmă, la nivel genetic, indivizii cu polimorfisme specifice în genele care codifică citokinele inflamatorii şi proteinele macrofagelor pot prezenta un risc semnificativ mai mare de tuberculoză.

Microorganismele specifice au tendinţa de a provoca anumite tipuri de infecţii: Streptococcus pneumoniae provoacă în mod obişnuit pneumonie, meningită şi bacteriemie, dar rareori cauzează endocardită (infecţia valvelor cardiace); Escherichia coli este o cauză frecventă a infecţiilor gastrointestinale (GI) şi ale tractului urinar; Speciile de Plasmodium infectează celulele roşii din sânge şi celulele hepatice pentru a provoca malarie; Entamoeba histolytica provoacă dizenterie amibiană, abcese hepatice şi aşa mai departe. Tabelul 4-1 prezintă o abordare clinică a anamnezei unui pacient care ia în considerare caracteristicile gazdei şi ale mediului în identificarea celor mai probabile microorganisme asociate cu sindroame clinice specifice.

TABELUL 4—1 Obţinerea unui istoric în diagnosticul bolilor infecţioase.

APĂRĂRI GAZDE ÎMPOTRIVA INFECŢIEI

Oamenii trăiesc într-un mediu plin de microorganisme care au potenţialul de a provoca boli. Corpul uman are capacitatea de a controla infectia printr-o serie de mecanisme diferite. Barierele fizice împiedică pătrunderea bacteriilor din mediul extern şi din locurile normal colonizate ale corpului în zonele anatomice sterile. Când aceste apărări fizice sunt încălcate, sistemul imunitar este activat (Figura 4-2). Imunitatea înnăscută (numită şi imunitate naturală sau nativă), furnizată de proteinele preformate (de exemplu, complementul) şi celulele imune (de exemplu, fagocitele) care sunt activate de proteine străine nespecifice, permite un răspuns imediat şi rapid la materialul străin. Imunitatea adaptativă (numită şi imunitate specifică) include atât răspunsuri adaptative precoce, cât şi tardive activate de proteine antigenice specifice (de exemplu, producţia de anticorpi activi împotriva tulpinilor specifice de S pneumoniae conţinute în vaccinul pneumococic la un individ vaccinat anterior). Inducerea acestor celule specifice receptorului imun poate dura câteva zile în gazda naivă din punct de vedere imunologic. Imunitatea de protecţie, care apare după expunerea iniţială (prin infecţie sau vaccinare) prin generarea de limfocite de memorie şi anticorpi specifici patogenului, permite un răspuns mult mai rapid la reinfecţie. Aceste componente ale răspunsului imun sunt discutate în detaliu mai târziu.

FIGURA 4-2 Fazele răspunsului gazdei la infecţie. În prima etapă a infecţiei iniţiale predomină mediatorii nespecifici (complement, fagocite). Imunitatea adaptativă (producţia de anticorpi, stimularea limfocitelor) necesită expansiune clonală după recunoaşterea antigenelor specifice. Odată ce imunitatea faţă de un anumit agent este indusă, răspunsul imun rămâne amorsat, astfel încât răspunsul la reinfecţie este mult mai rapid.

FLORA MICROBIANĂ NORMALĂ

Până de curând, viziunea noastră asupra microbiologiei umane a fost modelată de ce microorganisme au fost izolate de la persoanele cu infecţie acută. Cu toate acestea, de-a lungul timpului a devenit evident că diversitatea microorganismelor observate prin microscopie sau secvenţiere genetică a fost mult mai mare decât microorganismele care au fost izolate din tehnicile tradiţionale de cultură. Corpul uman adăposteşte numeroase specii de bacterii, viruşi, ciuperci şi protozoare, denumite microbiotă umană sau microbiom. Marea majoritate dintre acestea sunt comensale, definite ca organisme care trăiesc simbiotic pe sau în interiorul gazdei umane, dar rareori cauzează boli (Figura 4-3). Locurile anatomice în care se găsesc în mod normal bacteriile includ pielea (stafilococi şi difteroizi), orofaringe (streptococi, anaerobi), intestinul gros (enterococi, bacili enterici) şi vagin (lactobacili).

FIGURA 4-3 Bacteriile comensale secretă liganzi ai receptorului toll-like (TLR), care se leagă de TLR pe suprafaţa ţesutului intestinal normal. Această interacţiune stimulează semnalizarea bazală, care protejează împotriva leziunilor celulare.

Întreruperea semnalizării TLR sau eradicarea asociată cu antibiotice a bacteriilor comensale are ca rezultat capacitatea compromisă a epiteliului intestinal de a rezista la leziuni şi de a repara deteriorarea celulelor. (Redesenat, cu permisiune, din Madara J. Building an intestin—architectural contributions of comensal bacteria. N Engl J Med. 2004;351:1686. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Retipărit cu permisiunea Massachusetts Medical Society.)

Microbii nu există în corpul uman izolat, ci în comunităţi şi habitate complexe. Dezechilibrele în compoziţia acestor habitate sunt asociate cu infecţiile şi bolile umane. Un exemplu de infecţie care poate rezulta dintr-o comunitate de microbiotă perturbată este cea cauzată de Clostridium difficile. C difficile este o baghetă gram-negativă anaerobă care provoacă boli intestinale în cadrul administrării antibioticelor. Antibioticele modifică structura şi funcţia microbiotei intestinale a unui individ, reducând rezistenţa înnăscută a organismului la colonizarea cu organisme C difficile (şi alţi agenţi patogeni enterici) şi oferindu-le o nişă pentru a-şi multiplica şi elabora enterotoxinele. În mod similar, antibioticele cu spectru larg vor distruge flora vaginală normală, cum ar fi lactobacilii, şi vor permite creşterea excesivă a speciilor de Candida (drojdie), ducând la vaginită cu Candida.

Determinarea când un izolat este o componentă a florei normale, mai degrabă decât un agent patogen invaziv, poate fi dificilă. De exemplu, cultura de stafilococi dintr-o probă de sânge poate reprezenta contaminarea pielii în momentul flebotomiei sau poate indica o infecţie a fluxului sanguin care poate pune viaţa în pericol. Indicii utile includ povara organismului (de exemplu, numărul de hemoculturi pozitive), simptomele şi semnele de infecţie (de exemplu, tuse, febră) şi prezenţa celulelor inflamatorii (de exemplu, celule polimorfonucleare în spută şi o proporţie crescută de neutrofile imature în sânge). Izolarea unui agent patogen obligatoriu, cum ar fi Mycobacterium tuberculosis, din orice loc anatomic este diagnosticul de infecţie. Din fericire, puţine microorganisme sunt agenţi patogeni absoluti. De exemplu, Neisseria meningitidis, o cauză bacteriană majoră a meningitei, poate fi cultivată din orofaringe a până la 10% dintre indivizii asimptomatici, caz în care reprezintă flora normală tranzitorie. Chiar dacă este asimptomatică, gazda poate servi ca purtător, transferând bacteriile la indivizii susceptibili. Infecţiile care rezultă din comensale care cauzează rareori boli (de exemplu, Candida albicans) sau organisme omniprezente în mediu care în general nu sunt considerate agenţi patogeni umani (de exemplu, Aspergillus) sunt denumite infecţii oportuniste. Aceste infecţii apar aproape exclusiv la gazde imunocompromise, cum ar fi pacienţii infectaţi cu HIV sau primitorii de transplant. Agenţii sunt oportunişti prin faptul că profită de imunitatea afectată a gazdei pentru a provoca infecţie, dar rareori cauzează boli la o gazdă sănătoasă.

Prezenţa bacteriilor pe suprafaţa corpului fără a provoca boli se numeşte colonizare, în timp ce invazia ţesuturilor de către un microorganism care provoacă boala se numeşte infecţie. Locul din care este cultivat un organism este important în diferenţierea colonizării de infecţie. Creşterea oricărui microorganism dintr-un loc în mod normal steril, cum ar fi sângele, lichidul cefalorahidian, lichidul sinovial (articular) sau ţesuturile profunde ale corpului este diagnosticul de infecţie. De exemplu, Bacteroides, genul predominant de

bacterii din colon, poate provoca abcese intraabdominale şi sepsis atunci când integritatea mucoasei colonului este afectată. Staphylococcus epidermidis, un comensal comun al pielii, poate provoca bacteriemie după plasarea cateterului intravascular. Cunoaşterea florei endogene comune poate fi utilă în determinarea cauzei unei infecţii şi poate ajuta la alegerea antibioticoterapiei empirice.

Flora normală împiedică colonizarea prin numeroase mecanisme. Organismele care cuprind flora normală au adesea un avantaj selectiv faţă de colonizatori prin faptul că sunt deja stabilite într-o nişă anatomică. Colonizarea siturilor care sunt în mod normal sterile sau au foarte puţini microbi este în general mai uşoară, deoarece nu există concurenţă pentru nutrienţii din flora endogenă. Cu toate acestea, apărarea gazdei la aceste locuri este adesea viguroasă. De exemplu, stomacul este în mod normal steril, deoarece puţini microbi pot supravieţui la pH-ul gastric normal de 1,5 până la 3,5. Cu toate acestea, dacă se folosesc antiacide pentru a scădea aciditatea gastrică, colonizarea stomacului şi a traheei adiacente cu bacterii gram-negative are loc rapid. Alte mecanisme de apărare a gazdei care servesc la inhibarea colonizării de către bacteriile patogene includ (1) clearance-ul mecanic; (2) uciderea fagocitară; şi (3) privarea de nutrienţi necesari. Colonizatorii de succes şi-au adaptat capacitatea de a se sustrage sau de a depăşi aceste apărări. De exemplu, gonococii, bacteriile care provoacă gonoreea, evită excreţia prin urină prin aderarea la epiteliul mucos al tractului urogenital cu pili. Pneumococii rezistă la fagocitoză prin încapsulare într-un strat de muc care împiedică absorbţia de neutrofile. Unii stafilococi elaborează enzime cunoscute sub numele de hemolisine, care distrug celulele roşii din sânge gazdă, oferindu-le astfel acces la o sursă necesară de fier.

Atunci când înlocuirea florei normale are loc în mediul spitalicesc, se spune că organismele sunt dobândite nosocomial. Distincţia dintre infecţiile dobândite în spital şi dobândite în comunitate s-a estompat în ultimii ani, din cauza unei creşteri a îngrijirilor medicale la domiciliu sau în instituţiile de îngrijire medicală calificată în rândul pacienţilor care anterior ar fi necesitat spitalizare pe termen lung. Din acest motiv, termenul mai larg „infecţii asociate îngrijirii sănătăţii" este utilizat pentru a include atât pacienţii internaţi, cât şi pacienţii cu interacţiuni medicale frecvente (de exemplu, rezidenţă în azilul de bătrâni, hemodializă în ambulatoriu, antibiotice intravenoase la domiciliu). Infecţiile asociate cu îngrijirea sănătăţii sunt semnificative, deoarece organismele implicate sunt adesea rezistente la mai multe antibiotice. În mediul medical, colonizarea poate evolua spre infecţie simptomatică. De exemplu, indivizii internaţi în spital pentru perioade îndelungate devin adesea colonizaţi cu bacterii gram-negative, cum ar fi Pseudomonas aeruginosa. Aceşti indivizi sunt apoi expuşi unui risc crescut de infecţii care pun viaţa în pericol, cum ar fi pneumonia cu Pseudomonas.

IMUNITATEA ÎNĂSCUŢĂ

Sistemul imunitar înnăscut reprezintă un mecanism rapid, cu mai multe direcţii, pentru a proteja gazda de infecţii. Componentele sistemului imunitar înnăscut sunt prezente la naştere şi nu sunt învăţate sau adaptate ca urmare a expunerii la microorganisme. Imunitatea înnăscută include bariere fizice pentru a preveni intrarea microbiană, activarea

celulelor inflamatorii şi a proteinelor care vizează microorganismele şi activarea sistemului imunitar adaptativ. Prima linie de apărare sunt barierele nespecifice împotriva bolilor infecţioase care nu necesită contact prealabil cu microorganismul. Aceste apărări constau în bariere fizice simple (de exemplu, piele) şi chimice (de exemplu, secreţii gastrice acide) care împiedică intrarea uşoară a microorganismelor în organism. Unii agenţi infecţioşi folosesc un vector (cum ar fi o insectă) pentru a ocoli barierele structurale şi pentru a obţine acces direct la sânge sau la ţesuturile subcutanate ale corpului. Odată ce un agent a intrat în organism, principalele apărări înnăscute sunt răspunsul inflamator acut şi sistemul complementului. Aceste apărări pot neutraliza organismul, recruta celule fagocitare şi pot induce un răspuns mai specific prin imunitatea umorală şi mediată celular. Apărarea înnăscută a corpului este importantă dintr-o perspectivă evolutivă pentru a le permite oamenilor să întâlnească şi să se adapteze la o varietate de medii noi şi în schimbare.

Bariere fizice şi chimice în calea infecţiei

Epiteliul scuamos al pielii este prima linie de apărare împotriva microorganismelor întâlnite în lumea exterioară. Pe măsură ce celulele de suprafaţă epitelială keratinizate se descuamează, pielea îşi menţine bariera protectoare prin generarea de noi celule epiteliale sub suprafaţă. Pielea este, de asemenea, îmbăiată cu uleiuri şi umezeală din glandele sebacee şi sudoripare. Aceste secreţii conţin acizi graşi care inhibă creşterea bacteriilor. Alimentarea vasculară slabă a pielii poate duce la deteriorarea pielii şi o susceptibilitate crescută la infecţii. De exemplu, pacienţii cu debilităţi cronice sau imobilizaţi la pat pot suferi de ulcere de presiune presacrale ca urmare a comprimării constante a acestei zone dependente a corpului; aceste ulcere permit intrarea directă a pielii şi a bacteriilor enterice în locurile anterior sterile şi predispun pacienţii la infecţii severe.

Membranele mucoase oferă, de asemenea, o barieră fizică în calea invaziei microbiene.

Membranele mucoase ale gurii, faringelui, esofagului şi tractului urinar inferior sunt compuse din mai multe straturi de celule epiteliale, în timp ce cele din tractul respirator inferior, tractul gastro-intestinal şi tractul urinar superior sunt straturi unice delicate de celule epiteliale. Aceste membrane sunt acoperite de un strat protector de mucus, care prinde particulele străine şi le împiedică să acceseze mucoasa celulelor epiteliale. Deoarece mucusul este hidrofil, multe substanţe produse de organism se difuzează cu uşurinţă la suprafaţă, inclusiv enzime cu activitate antimicrobiană precum lizozimul şi peroxidaza.

Răspuns inflamator

Modul în care celulele gazdă recunosc organismele invadatoare este un domeniu de cercetare activă. Receptorii de recunoaştere a modelului (PRR) din celulele gazdă includ receptori asemănător Toll, receptori asemănător domeniului de oligomerizare de legare a nucleotidelor şi alte proteine intracelulare. PRR-urile sunt activate atunci când organismele exogene interacţionează cu celulele gazdă prin detectarea modelelor moleculare asociate patogenului (PAMP). Detectarea PAMP-urilor stimulează activarea unei cascade proinflamatorii care joacă un rol cheie în recunoaşterea şi inactivarea patogenilor.

Important este că PRR-urile nu necesită contact prealabil cu organismul pentru a fi activate. Acest răspuns este de obicei strâns reglementat prin mecanisme de feedback; cu toate acestea, atunci când acest lucru merge prost, cascada imună poate duce la deteriorarea ţesuturilor gazdă, numită „disfuncţie autoimună".

Din punct de vedere clinic, semnele de inflamaţie (căldură, eritem, durere şi umflături) sunt trăsăturile caracteristice ale infecţiei localizate, leziunilor secundare ale ţesuturilor şi răspunsul organismului la această leziune. Aportul de sânge în zona afectată creşte ca răspuns la vasodilataţie, iar capilarele devin mai permeabile, permiţând anticorpilor, complementului şi globulelor albe să traverseze endoteliul şi să ajungă la locul leziunii. O consecinţă importantă a inflamaţiei este că pH-ul ţesuturilor inflamate este scăzut, creând un mediu inospitalier pentru microbi. Fluxul sanguin crescut în zonă permite recrutarea continuă a celulelor inflamatorii, precum şi a componentelor necesare pentru repararea şi recuperarea ţesuturilor.

Când un microorganism pătrunde în ţesutul gazdă, activează proteinele circulante, inclusiv complementul (vezi mai jos) şi induce eliberarea de citokine proinflamatorii. Aceşti mediatori au ca rezultat creşterea permeabilităţii vasculare şi a vasodilataţiei caracteristice inflamaţiei. De exemplu, anafilatoxinele C3a, C4a şi C5a, produse prin activarea complementului, stimulează eliberarea histaminei din mastocite. Histamina dilată vasele de sânge şi creşte şi mai mult permeabilitatea acestora. Bradikinina este, de asemenea, eliberată, crescând permeabilitatea vasculară.

Citokinele proinflamatorii includ interleukina-1 (IL-1), IL-6, factorul de necroză tumorală şi interferonul-y. Aceşti factori, individuali sau în combinaţie, favorizează febra, produc semne inflamatorii locale şi declanşează răspunsuri catabolice. În timpul infecţiei severe, are loc o modificare a sintezei hepatice a proteinelor, ducând la o creştere a unor proteine şi o scădere a altora. Cea mai notabilă este creşterea reactanţilor de fază acută, care includ factorul reumatoid, proteina C reactivă (CRP), feritina şi diverşi inhibitori de proteinază. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), un marker nespecific al inflamaţiei, creşte şi ea, deşi într-un mod mai lent. O stare catabolică este sporită şi mai mult de creşterile simultane ale nivelurilor circulante de cortizol, glucagon, catecolamine şi alţi hormoni.

Răspunsurile inflamatorii uşoare până la moderate servesc funcţii importante de apărare a gazdei. De exemplu, temperatura corporală crescută poate inhiba replicarea virală. Hiperemia inflamatorie şi neutrofilia sistemică optimizează livrarea fagocitelor la locurile de infecţie. Disponibilitatea scăzută a fierului inhibă creşterea microbilor precum Yersinia care necesită acest element ca nutrient. Cu toate acestea, atunci când răspunsurile inflamatorii devin extreme, pot rezulta leziuni tisulare extinse, ca în cazul sepsisului.

SISTEM DE COMPLEMENTARE

Sistemul complement este compus dintr-o serie de receptori de proteine plasmatice şi membrana celulară care sunt mediatori importanţi ai apărării gazdei şi ai inflamaţiei (Figura 4-4). Cele mai multe dintre efectele semnificative biologic ale sistemului

complement sunt mediate de a treia componentă (C3) şi componentele terminale (C5-9). Aceste proteine cruciale sunt activate printr-unul dintre cele două mecanisme, numite căile clasice şi alternative. Calea clasică este activată de complexe antigen-anticorp sau de particule acoperite cu anticorpi, iar calea alternativă este activată prin mecanisme independente de anticorpi, de obicei prin interacţiunea cu componentele de suprafaţă bacteriene. Ambele căi formează C3 convertaza, care scindează componenta C3 a complementului, o proteină cheie comună ambelor căi. Cele două căi procedează apoi în mod identic pentru a lega componentele cu acţiune tardivă pentru a forma un complex de atac membranar (C5-9), care are ca rezultat liza celulei ţintă.

Odată activat, completează funcţiile pentru a îmbunătăţi apărarea antimicrobiană în mai multe moduri. Complementul facilitează fagocitoza servind ca opsonină, legându-se de microorganismele invadatoare şi făcându-le susceptibile la înghiţire şi distrugere de către neutrofile şi macrofage. Complexul de atac membranar derivat din complement se inserează în membrana unui organism ţintă, ceea ce duce la creşterea permeabilităţii şi la liza ulterioară a celulei. Complementul acţionează şi indirect prin producerea de substanţe care sunt chimiotactice pentru celulele albe din sânge.

Tulburările moştenite ale complementului sunt asociate cu un risc crescut de infecţie bacteriană. Infecţiile specifice observate la pacienţii cu deficit de complement se referă la funcţiile biologice ale componentei lipsă (vezi Figura 4-4). Pacienţii cu deficienţă de C3 sau cu o componentă în oricare dintre cele două căi necesare pentru activarea C3 au de obicei o susceptibilitate crescută la infecţii cu bacterii încapsulate, cum ar fi S pneumoniae şi Haemophilus influenzae. În schimb, pacienţii cu deficienţe de C5-9 au rezistenţă normală la bacteriile încapsulate, deoarece opsonizarea mediată de C3b este intactă. Aceşti pacienţi, totuşi, sunt neobişnuit de susceptibili la infecţii cu N meningitidis şi N gonorrhoeae, deoarece nu pot forma un complex de atac membranar şi, prin urmare, nu pot lize membrana celulară Neisseria. Infecţia recurentă cu bacterii încapsulate, cum ar fi Neisseria, este o indicaţie pentru testarea deficitului de complement şi, dacă este prezentă, imunizări (cu vaccinuri împotriva meningitei N, Haemophilus influenzae şi Streptococcus pneumoniae) pentru a proteja împotriva infecţiilor viitoare cu astfel de bacterii încapsulate.

Fagocitoză

După ce barierele naturale ale pielii sau mucoaselor au fost pătrunse, celulele fagocitare – neutrofilele, monocitele şi macrofagele – constituie o componentă importantă a sistemului imunitar înnăscut. Procesul de internalizare a organismelor de către aceste celule (fagocitoză) implică ataşarea organismului la suprafaţa celulei. Acest lucru declanşează extinderea unui pseudopod pentru a include bacteria într-o veziculă endocitară sau fagozom.

Neutrofilul polimorfonuclear circulant (PMN) este o componentă importantă a răspunsului imun al gazdei care, în absența infecției, circulă în stare de repaus. Atunci când factorii chemotactici, metaboliții acidului arahidonic sau fragmentele de clivaj a complementului interacționează cu receptorii specifici de membrană PMN, neutrofilul devine rapid activat și se deplasează către chemoatractanți. După fagocitoză, mecanismele prin care fagolizozomul distruge microorganismul pot fi împărțite în procese dependente de oxigen și dependente de oxigen. Defectele funcționale ale neutrofilelor circulante sau scăderea numărului absolut de neutrofile sunt factori de risc importanți pentru infecție.

Neutropenia, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de 1000 de celule/pL, este un factor predispozant pentru infecțiile bacteriene și fungice care pun viața în pericol. Riscul de infecție este invers proporțional cu numărul de neutrofile, crescând semnificativ cu un număr de neutrofile mai mic de 500 de celule/pL, numită „neutropenie severă". Cu cât durata neutropeniei profunde este mai lungă, cu atât este mai mare riscul de infecție. La primul semn de infecție (de exemplu, febră), acestor pacienți ar trebui să li se administreze agenți antibacterieni cu spectru larg pentru a acoperi agenții patogeni bacterieni gram-negativi. Pe lângă imunitatea afectată, gazdele neutropenice au adesea factori de risc suplimentari pentru infecție, cum ar fi nevoia de catetere venoase centrale reziduale pe termen lung (predispunând la infecția cu bacterii ale pielii) și utilizarea frecventă a nutriției parenterale (predispunând la infecții fungice).

Au fost descrise mai multe tulburări moștenite ale funcției neutrofilelor. Sindromul Chediak-Higashi este o tulburare ereditară autozomal recesivă rară în care neutrofilele au un defect profund în formarea granulelor intracelulare. Bacteriile opsonizate, cum ar fi Staphylococcus aureus, sunt ingerate în mod normal, dar bacteriile viabile persistă intracelular, probabil din cauza incapacității granulelor intracelulare ale neutrofilelor de a fuziona cu fagozomii pentru a forma fagolizozomi. Pacienții cu sindrom Chediak-Higashi prezintă de obicei în copilărie infecții bacteriene recurente care implică pielea și țesuturile moi și căile respiratorii superioare și inferioare.

Deficitul de mieloperoxidază este cea mai frecventă tulburare de neutrofile, cu o prevalență de un caz la 2000 de persoane. În această tulburare autozomal recesivă, fagocitoza, chemotaxia și degranularea sunt normale, dar căile metabolice sunt afectate, ceea ce duce la întârzierea activității microbicide. Majoritatea pacienților cu acest defect sunt asimptomatici. Spre deosebire de aceasta, boala cronică granulomatoasă este un grup eterogen genetic de tulburări moștenite caracterizate prin eșecul celulelor fagocitare de a produce superoxizi. Defectul implică neutrofile, monocite, eozinofile și unele macrofage. Uciderea intracelulară dependentă de oxigen este afectată, iar acești pacienți sunt susceptibili la infecții recurente, adesea care pun viața în pericol. Pacienții cu boală granulomatoasă cronică tind, de asemenea, să formeze granuloame în țesuturi, în special în plămâni, ficat și splină. Boala granulomatoasă cronică este de obicei diagnosticată în copilărie după infecții severe recurente cu speciile S aureus și Aspergillus, iar pacienții afectați beneficiază de antimicrobiene profilactice.

APĂRĂRI INDUSATE ALE CORPULUI

Deşi apărările înnăscute ale gazdei împotriva agenţilor infecţioşi sunt în general nespecifice şi nu necesită expunere prealabilă la agentul invadator, apărările induse sunt foarte specifice şi sunt modificate calitativ şi cantitativ de expunerea anterioară la antigenic. Detalii despre patofiziologia sistemului imunitar al gazdei sunt tratate în Capitolul 3. Infecţiile recurente sau infecţiile cu organisme neobişnuite pot fi indicii ale unui defect de bază în răspunsul imun indus (Tabelul 4-2).

TABELUL 4—2 Infecţii asociate cu defecte comune ale răspunsului imun umoral şi celular.

INSTALAREA INFECŢIEI

O boală infecţioasă apare atunci când un organism patogen provoacă inflamaţie sau disfuncţie de organ. Acest lucru poate fi cauzat direct de infecţia în sine, ca atunci când agentul etiologic se reproduce în gazdă, sau indirect ca rezultat al răspunsului inflamator al gazdei. Multe infecţii sunt subclinice, neproducând nicio manifestare evidentă a bolii. Pentru a provoca o infecţie evidentă, toate microorganismele trebuie să treacă prin următoarele etape: Microorganismul trebuie (1) să întâlnească gazda; (2) obţine intrarea în gazdă; (3) înmulţirea şi răspândirea de la locul de intrare; şi (4) provoacă leziuni ale ţesutului gazdei, fie direct (de exemplu, citotoxine), fie indirect (răspuns inflamator al gazdei). Severitatea infecţiei variază de la asimptomatică la care pune viaţa în pericol, iar cursul poate fi caracterizat ca acut, subacut sau cronic. Indiferent dacă infecţia este subclinică sau evidentă, rezultatul este fie (1) rezoluţie (de exemplu, eradicarea agentului patogen infectant); (2) infecţie cronică activă (de exemplu, HIV, hepatită); (3) excreţia prelungită asimptomatică a agentului (de exemplu, stare de purtător cu Salmonella typhi); (4) latenţa agentului în ţesuturile gazdă (de exemplu, tuberculoza latentă sau virusul varicelo-zoster); sau (5) moartea gazdei din cauza infecţiei.

Cu excepţia infecţiilor congenitale (dobândite in utero), oamenii întâlnesc mai întâi microorganisme la naştere. În timpul naşterii, nou-născutul intră în contact cu microorganismele prezente în canalul vaginal al mamei şi pe pielea acesteia. Majoritatea bacteriilor pe care nou-născutul le întâlneşte nu provoacă rău, iar pentru cele care ar putea provoca infecţie, nou-născutul are de obicei imunitate pasivă prin anticorpi materni. De exemplu, nou-născuţii sunt protejaţi împotriva infecţiei cu H influenzae prin anticorpi materni în primele 6 luni de viaţă până când imunitatea pasivă scade şi creşte riscul de infectare cu această bacterie. Pe de altă parte, nou-născuţii ale căror mame sunt colonizate vaginal cu streptococi de grup B prezintă un risc crescut în perioada perinatală pentru infecţii grave precum sepsis sau meningită cu acest organism. Din acest motiv, se recomandă ca (1) să fie făcute culturi vaginale pentru screening-ul pentru streptococi de grup B pentru toate femeile însărcinate; şi (2) profilaxia antibiotică intrapartum să fie administrată celor cu detectarea pozitivă a streptococilor de grup B.

Intrarea directă a microorganismelor în gazdă (adică, ocolirea barierelor chimice şi fizice obişnuite) poate avea loc atunci când (1) un vector insectă inoculează direct agentul infecţios în gazdă (de exemplu, un ţânţar care transmite malaria); (2) bacteriile obţin acces direct la ţesuturile gazdă prin pierderea integrităţii pielii sau a membranelor mucoase (de exemplu, traumatisme, răni chirurgicale); sau (3) microbii au acces prin instrumente sau catetere care permit comunicarea între locurile de obicei sterile şi lumea exterioară (de exemplu, catetere venoase rezidente).

Ingresiunea are loc atunci când un agent infecţios intră în gazdă printr-un orificiu învecinat cu mediul extern. Aceasta implică în primul rând inhalarea de picături infecţioase aerosolizate (de exemplu, M tuberculosis) sau ingestia de alimente contaminate (de exemplu, Salmonella, virusul hepatitei A). Alţi agenţi infecţioşi infectează direct membranele mucoase sau traversează suprafaţa epitelială pentru a provoca infecţie. Acest lucru apare de obicei în bolile cu transmitere sexuală. De exemplu, HIV poate traversa mucoasele vaginale prin penetrarea macrofagelor încărcate de virus din sperma. După întâlnirea iniţială cu gazda, agentul infecţios trebuie să se înmulţească cu succes la locul de intrare. Procesul prin care microorganismul nou introdus concurează cu succes cu flora normală şi este capabil să se înmulţească este denumit colonizare (de exemplu, pneumococi care colonizează tractul respirator superior). Când microorganismul se înmulţeşte într-un loc în mod normal steril, se numeşte infecţie (de exemplu, pneumococul se înmulţeşte în alveole, provocând pneumonie). Factorii care facilitează multiplicarea şi răspândirea infecţiei includ dimensiunea inoculului (cantitatea de organisme infecţioase introduse), factori anatomici gazdei (de exemplu, afectarea funcţiei ciliare la copiii cu fibroză chistică), disponibilitatea nutrienţilor pentru microbi, factorii fizico-chimici (de exemplu, pH-ul gastric), factorii de virulenţă microbiană şi sanctuarele anatomice (de exemplu, abscesele). Un abces este un caz special în care gazda a conţinut infecţia, dar nu o poate eradica, iar aceste infecţii localizate necesită, în general, drenaj chirurgical. Odată introduse, infecţiile se pot răspândi de-a lungul epidermei (de exemplu, impetigo), de-a lungul dermului (de exemplu, erizipel), de-a lungul ţesuturilor subcutanate (de exemplu, celulita), de-a lungul planurilor fasciale (de exemplu, fasciita necrozantă), în ţesutul muscular (de exemplu, miozita), de-a lungul venelor (de exemplu, tromboflebită supurativă), de-a lungul fungicemiei, bacteriemie, limfemie, fungice, limfemie. (de exemplu, limfangita) şi în organe (de exemplu, pneumonie, abcese cerebrale, hepatită).

Infecţiile provoacă răni directe gazdei printr-o varietate de mecanisme. Dacă organismele sunt prezente în număr suficient şi sunt de dimensiuni suficiente, poate apărea obstrucţie mecanică (de exemplu, copiii cu infecţii gastrointestinale cu viermi rotuşi pot prezenta obstrucţie intestinală). Mai frecvent, agenţii patogeni determină un răspuns inflamator secundar intens, care poate duce la complicaţii care pun viaţa în pericol (de exemplu, copiii cu epiglotita H influenzae pot prezenta obstrucţie mecanică a căilor respiratorii secundare umflării intense a ţesuturilor moi ale epiglotei). Unele bacterii produc neurotoxine care afectează metabolismul celulei gazdă mai degrabă decât să provoace în mod direct leziuni

celulare (de exemplu, toxina tetanosă antagonizează neuronii inhibitori, provocând stimularea neopusă a neuronilor motori, manifestată clinic ca rigiditate musculară susţinută). Moartea celulelor gazdă poate avea loc printr-o varietate de mecanisme. Shigella produce o citotoxină care provoacă moartea enterocitelor din intestinul gros, ducând la sindromul clinic de dizenterie. Liza celulară indusă de poliovirus a celulelor cornului anterioare ale măduvei spinării cauzează paralizie flască. Endotoxina bacteriană gram-negativă poate iniţia o cascadă de eliberare de citokine, ducând la sindrom de sepsis şi şoc septic.

Multe infecţii care încep ca afecţiuni uşoare şi uşor de tratat progresează cu uşurinţă fără tratament prompt. Mici, aparent nesemnificative abraziuni ale pielii suprainfectate cu S aureus care produce sindromul de şoc toxic (TSST-l) pot duce la infecţie fulminantă şi moarte. Chiar şi infecţiile indolente, cum ar fi endocardita infecţioasă cauzată de streptococii din grupul Viridans, pot fi fatale dacă nu sunt recunoscute şi tratate corespunzător.

Există trei rezultate potenţiale ale infecţiei: recuperare, infecţie cronică şi deces. Majoritatea infecţiilor se rezolvă, fie spontan (de exemplu, rinovirusul, principala cauză a răcelii comune), fie cu terapie medicală (de exemplu, faringita streptococică după tratamentul cu penicilină). Infecţiile cronice pot fi fie saprofite, caz în care organismul nu afectează negativ sănătatea gazdei, fie parazitare, provocând leziuni tisulare gazdei. Un exemplu de infecţie asaprofitică este Salmonella typhi, care poate fi găzduită asimptomatic în vezica biliară a aproximativ 2% dintre indivizi după o infecţie acută. Infecţia cronică cu virusul hepatitei B poate fi fie saprofită, caz în care gazda umană este infecţioasă pentru virus, dar nu are dovezi clinice de afectare a ficatului, fie parazită, cu afectare hepatică progresivă şi ciroză. O formă finală de infecţie cronică este latenţa tisulară. Virusul varicelo-zosterian, agentul care provoacă varicela, supravieţuieşte în ganglionii rădăcinii dorsale, cu reactivarea provocând o erupţie dermatomală cu vezicule sau ulceraţii superficiale, cunoscute în mod obişnuit sub numele de zona zoster sau zoster. Când capacitatea sistemului imunitar de a controla fie infecţia acută, fie cronică este depăşită, infecţia poate duce la moartea gazdei.

Toţi agenţii infecţioşi, indiferent de mecanismele specifice, trebuie să se reproducă cu succes şi să evite mecanismele de apărare ale gazdei. Aceste cunoştinţe ajută medicul să prevină infecţiile (de exemplu, vaccinarea împotriva virusului gripal); pentru a trata şi vindeca infecţia (de exemplu, administrarea de antibiotic pentru infecţia tractului urinar cu E coli); şi pentru a preveni transmiterea ulterioară, recurenţa sau reactivarea (de exemplu, recomandaţi utilizarea unei bariere de protecţie pentru a reduce răspândirea sexuală a infecţiei cu herpes simplex genital).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Prin ce trei mecanisme generale rezistă gazdele la colonizarea de către bacterii patogene?

Care sunt trei moduri prin care flora normală contribuie la echilibrul dintre sănătate şi boală?

Care apărare specifică a gazdei împotriva infecţiei nu necesită contact prealabil cu organismul infectant?

Care sunt categoriile de rezultate ale unei infecţii?

FIZIOLOGIA SELECTATELOR

SINDROME DE BOLI INFECTIOASE

ENDOCARDITA INFECTIVĂ

Prezentare clinică

Endocardita infecţioasă se referă la o infecţie bacteriană sau, mai rar, o infecţie fungică a valvelor cardiace. Infecţia endoteliului extracardiac este denumită „endoterită" şi poate provoca o boală similară clinic cu endocardita. Cel mai frecvent factor predispozant pentru endocardita infectioasa este prezenta valvelor cardiace anormale structural. În consecinţă, pacienţii cu antecedente de boală cardiacă reumatică sau congenitală, o valvă cardiacă protetică sau antecedente de endocardită prezintă un risc crescut de endocardită infecţioasă. Infecţia implică aproape exclusiv partea stângă a inimii (valve mitrale şi aortice), cu excepţia pacienţilor care sunt consumatori de droguri injectabile sau, mai rar, la pacienţii cu leziuni valvulare de la un cateter de arteră pulmonară (Swan-Ganz), la care poate apărea infecţia părţii drepte a inimii (valvă tricuspidă sau pulmonară).

Etiologie

Cei mai frecventi agenţi infecţioşi care cauzează endocardita infecţioasă valvulară nativă sunt bacteriile gram-pozitive, inclusiv streptococii din grupul viridans, S aureus şi enterococii. Speciile bacteriene specifice care cauzează endocardita pot fi adesea anticipate pe baza factorilor epidemiologici. Utilizatorii de droguri injectabile introduc în mod obişnuit bacterii ale pielii, cum ar fi S aureus, în sânge atunci când sunt folosite ace sterile sau pielea nu este curăţată adecvat înainte de introducerea acului. Pacienţii cu lucrări stomatologice recente sunt expuşi riscului de bacteriemie tranzitorie cu floră orală normală, în special streptococi din grupa viridianelor, cu însămânţare secundară de ţesut endovascular. Infecţiile tractului genito-urinar cu enterococi pot duce la bacteriemie şi însămânţarea ulterioară a valvelor cardiace. Pacienţii cu valve cardiace protetice prezintă, de asemenea, un risc crescut de endocardită infecţioasă rezultată din flora pielii, cum ar fi S epidermidis sau S aureus. Înainte de disponibilitatea antibioticelor, endocardita infecţioasă a fost o boală uniform fatală. Chiar şi cu antibiotice, rata letalităţii pentru endocardita cu S aureus pe partea stângă depăşeşte 25%, iar vindecarea definitivă necesită adesea atât administrarea prelungită a antibioticelor intravenoase, cât şi intervenţia chirurgicală urgentă pentru înlocuirea valvelor cardiace infectate.

Patogeneza

Leziunile endoteliale sunt un factor predispozant comun pentru dezvoltarea endocarditei. Acest lucru poate rezulta din fluxul sanguin turbulent, aşa cum se întâmplă cu regurgitarea

valvulară, sau din micro-abraziune, frecventă în cazul consumului de droguri injectabile. În acest din urmă cadru, se crede că impurităţile prezente în materialul injectat provoacă leziuni repetate la endoteliul valvei tricuspide sau, mai rar, endoteliul valvei pulmonare, înainte de a fi curăţate din fluxul sanguin prin circulaţia pulmonară. Endoteliul denudat are ca rezultat expunerea proteinelor matricei extracelulare care exprimă fibronectina, conducând la o matrice lipicioasă compusă din fibrină, trombocite şi proteine de adeziune. Endocardita infecţioasă apare atunci când microorganismele sunt depuse pe aceşti trombi sterili în cursul bacteriemiei (Figura 4-5). Nu toate bacteriile aderă la fel de bine la aceste site-uri. De exemplu, E coli, o cauză frecventă a urosepsisului, este rareori implicată ca o cauză a endocarditei. În schimb, organismele virulente precum S aureus pot invada endoteliul intact, provocând endocardită în absenţa anomaliilor valvulare preexistente.

FIGURA 4—5 Patogenia colonizării valvelor bacteriene. Streptococii din grupul Viridans aderă la cheaguri de fibrină-trombocite care se formează la locul endoteliului cardiac deteriorat (A). Streptococii aderenţi la fibrină activează monocitele pentru a produce activitate de factor tisular (TFA) şi citokine (B). Aceşti mediatori activează calea de coagulare, ducând la recrutarea în continuare a trombocitelor şi creşterea vegetaţiei (C). (Redesenat, cu permisiunea, din Moreillon P et al. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am. 2002;16:297. Copyright © Elsevier.)

Odată infectate, aceste vegetaţii se măresc prin depunerea în continuare a trombocitelor şi a fibrinei, oferind bacteriilor un sanctuar pentru mecanismele de apărare ale gazdei, cum ar fi leucocitele polimorfonucleare şi complementul. În consecinţă, odată ce infecţia se instalează, vegetaţia infectată continuă să crească în mare măsură nestingherită. Vegetaţiile infectate acţionează şi ca bariere mecanice în calea pătrunderii antibioticelor, necesitând administrarea prelungită a antibioticelor intravenoase (mai degrabă decât orale) care ucid (agenţi bacteriocizi) mai degrabă decât inhibă (agenţi bacteriostatici) organismul responsabil. Îndepărtarea chirurgicală a valvei infectate este uneori necesară pentru vindecare, în special dacă există o disfuncţie mecanică a valvei cu insuficienţă cardiacă decompensată, formarea de abces în jurul inelului valvei sau infecţia valvei protetice.

Un semn distinctiv al endocarditei infecţioase este bacteriemia susţinută de grad înalt, care stimulează atât sistemul imunitar umoral, cât şi cel celular. Sunt exprimate o varietate de imunoglobuline, rezultând formarea complexului imun, niveluri serice crescute de factor reumatoid şi hipergammaglobulinemie nespecifică. Depunerea complexului imun de-a lungul membranei bazale glomerulare renale poate duce la dezvoltarea glomerulonefritei acute şi a insuficienţei renale.

Manifestări clinice

Endocardita infecţioasă este o boală multisistemică cu manifestări proteice. Tabelul 4-3 rezumă caracteristicile importante ale anamnezei, examenului fizic, rezultatelor de

laborator şi complicaţiilor endocarditei infecţioase. Constatările cutanate sugestive pentru endocardită includ ganglioni Osler, papule dureroase pe degetele de la mâini şi de la picioare considerate a fi secundare depunerii complexelor imune; şi leziuni Janeway, leziuni hemoragice nedureroase pe palme şi tălpi cauzate de microemboli septice (Figura 4-6). Simptomele şi semnele endocarditei pot fi acute, subacute sau cronice. Manifestările clinice reflectă în primul rând (1) modificări hemodinamice din afectarea valvulară; (2) simptome şi semne ale organelor terminale de la embolii septici (embolie din partea dreaptă la plămâni, embolii din partea stângă la creier, splină, rinichi şi extremităţi); (3) simptome ale organelor terminale şi semne de la depunerea complexului imun; şi (4) bacteriemie persistentă cu însămânţare metastatică a infecţiei

(abcese sau articulaţii septice). Moartea este de obicei cauzată de colaps hemodinamic sau de embolii septice la nivelul sistemului nervos central, rezultând abcese cerebrale sau anevrisme micotice şi hemoragie intracerebrală. Rezultatele adverse sunt mai frecvente în rândul pacienţilor în vârstă, cei cu infecţii cu S aureus şi cei cu infecţii de valvă protetică. Rezultatele sunt, de asemenea, mai rele la pacienţii cu complicaţii de la endocardită (insuficienţă cardiacă, abces valvular sau embolii) şi la pacienţii care au întârziat intervenţia chirurgicală valvulară (cei cu vegetaţii mari şi distrugeri valvulare semnificative).

TABELUL 4—3 Caracteristicile endocarditei infecţioase.

FIGURA 4-6 Nodul Osler care provoacă durere în pulpa degetului mare la o femeie spitalizată cu endocardită bacteriană acută. (Nodurile Osler sunt dureroase: amintiţi-vă „O" pentru „ouch" şi „Osler.") Reţineţi multiplele leziuni plate Janeway nedureroase peste talpa piciorului. (Folosat, cu permisiunea, de la David A. Kasper, DO, MBA. Publicat iniţial în: Chumley H. Endocarditis bacterian. În: Usatine RP et al, eds. The Color Atlas of Family Medicine, 2nd ed. McGraw-Hill, 2013.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt pacienţii cu cel mai mare risc pentru endocardită infecţioasă?

Care sunt principalii agenţi bacterieni ai endocarditei infecţioase?

Ce caracteristici caracterizează endocardita infecţioasă la consumatorii de droguri intravenoase? La pacienţii cu valve cardiace protetice?

Ce caracteristici hemodinamice predispun la endocardită infecţioasă? 9. Care este rezultatul endocarditei bacteriene netratate?

10. Care sunt factorii de risc pentru un rezultat fatal? Care sunt cele mai frecvente cauze de deces în endocardita infecţioasă netratată?

MENINGITA

Prezentare clinică

Simptomele asociate în mod obişnuit cu meningita bacteriană şi virală includ debutul acut de febră, dureri de cap, rigiditate a gâtului (meningism), fotofobia şi confuzie. Meningita bacteriană provoacă morbiditate semnificativă (sechele neurologice, în special hipoacuzie neurosenzorială) şi mortalitate şi, prin urmare, necesită antibioticoterapie imediată. Cu rare excepţii, pentru meningita virală este necesară doar îngrijirea de susţinere cu analgezice.

Deoarece manifestările clinice ale meningitei bacteriene şi virale pot fi indistinse, studiile de laborator ale lichidului cefalorahidian sunt critice în diferenţierea acestor entităţi. Pleocitoza leucocitară a lichidului cefalorahidian (globulele albe din lichidul cefalorahidian) este semnul distinctiv al meningitei. Meningita bacteriană se caracterizează în general prin pleocitoză neutrofilă (predominanţa neutrofilelor polimorfonucleare în lichidul cefalorahidian). Cauzele comune ale pleocitozei limfocitare includ infecţii virale (de exemplu, enterovirus, virusul West Nile), infecţii fungice (de exemplu, criptococ la persoanele infectate cu HIV) şi infecţii spirochetale (de exemplu, neurosifilis sau neuroborrelioza Lyme). Cauzele neinfecţioase, cum ar fi cancerul, bolile ţesutului conjunctiv şi reacţiile de hipersensibilitate la medicamente pot provoca, de asemenea, pleocitoză limfocitară. Lichidul cefalorahidian din meningita bacteriană se caracterizează, în general, prin creşteri marcate ale concentraţiei de proteine, un nivel extrem de scăzut al glucozei şi, în absenţa tratamentului anterior cu antibiotice, o coloraţie Gram pozitivă pentru bacterii. Cu toate acestea, există adesea o suprapunere semnificativă între constatările lichidului cefalorahidian în meningita bacteriană şi nebacteriană, iar diferenţierea acestor entităţi la prezentare este o provocare clinică semnificativă.

Etiologie

Agenţii bacterieni care cauzează meningita variază în funcţie de vârsta gazdei (Tabelul 4-4). Infecţiile la nou-născuţi sunt cauzate de obicei de translocarea florei vaginale în timpul naşterii. Meningita post-neonatală este cauzată cel mai frecvent de bacteriile încapsulate, în special S pneumoniae şi N meningitidis, deşi introducerea unui vaccin conjugat împotriva primei a dus la o scădere a incidenţei meningitei cu S pneumoniae (atât la copii, cât şi la populaţia adultă). Listeria monocytogenes este un agent patogen transmis prin alimente care are o predilecţie specială pentru a provoca meningită la pacienţii vârstnici, imunocompromişi sau gravide. Microbiologia meningitei bacteriene variază la pacienţii postneurochirurgical (S aureus, bacili gram negativi, P aeruginosa), la pacienţii cu şunturi ventriculare (S epidermidis, S aureus, bacili gram negativi) şi la pacienţii neutropenici (bacili gram negativi, inclusiv P aeruginosa), cu implicaţii importante pentru terapia empirică. Meningita subacută sau cronică poate fi cauzată de M tuberculosis, ciuperci (de exemplu, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans) şi spirochete precum Treponema

pallidum (bacteria care provoacă sifilisul) sau Borrelia burgdorferi (bacteria care provoacă boala Lyme). Diagnosticul meningitei cauzate de aceste organisme poate fi întârziat deoarece mulţi dintre aceşti agenţi patogeni sunt dificil de cultivat şi necesită tehnici speciale de diagnostic serologic sau molecular.

State după vârsta gazdă, 2003-2007.

Patogeneza

Patogenia meningitei bacteriene implică o succesiune de evenimente în care microorganismele virulente depăşesc mecanismele de apărare ale gazdei (Tabelul 4-5).

TABELUL 4-5 Secvenţa patogenetică a neurotropismului bacterian.

Complement şi anticorpi (scăzut Replicare bacteriană rapidă înainte de producerea complementului şi niveluri la pacienţii neinfectaţi) recrutarea de neutrofile

Majoritatea cazurilor de meningită bacteriană încep cu colonizarea bacteriană a nazofaringelui (Figura 4-7, panoul A). O excepţie este Listeria, care intră în sânge prin ingestia de alimente contaminate. Bacteriile patogene precum S pneumoniae şi N meningitidis secretă o protează IgA care inactivează anticorpul gazdă şi facilitează ataşarea mucoasei. Mulţi dintre agenţii patogeni cauzali posedă, de asemenea, caracteristici de suprafaţă care sporesc colonizarea mucoasei. N meningitidis se leagă de celulele epiteliale neciliate prin proiecţii asemănătoare degetelor cunoscute sub numele de pili.

Odată ce bariera mucoasei este depăşită, bacteriile au acces la fluxul sanguin,

unde trebuie să depăşească mecanismele de apărare ale gazdei pentru a supravieţui şi a invada sistemul nervos central (SNC) (Figura 4-7, panoul B). Capsula bacteriană, o caracteristică comună N meningitidis, H influenzae şi S pneumoniae, este cel mai important factor de virulenţă în acest sens. Apărarea gazdei contracarează efectele protectoare ale capsulei polizaharidice pneumococice prin activarea căii alternative a complementului, rezultând activarea C3b, opsonizarea, fagocitoza şi clearance-ul intravascular al organismului. Acest mecanism de apărare este afectat la pacienţii care au suferit splenectomie, iar astfel de pacienţi sunt predispuşi la dezvoltarea bacteriemiei copleşitoare şi a meningitei cu bacterii încapsulate. Activarea complexului de atac membranar al sistemului complementului este un mecanism esenţial de apărare a gazdei împotriva bolii

invazive de către N meningitidis, iar pacienţii cu deficienţe ale componentelor complementului tardiv (C5-9) prezintă un risc crescut de meningită meningococică.

Bariera hemato-encefalică constă din celule endoteliale unite prin joncţiuni strânse intercelulare care împiedică accesul organismelor intravasculare în SNC. Mecanismul exact al modului în care agenţii patogeni traversează bariera hemato-encefalică este incomplet înţeles (Figura 4-7, panoul C). Căile posibile includ (1) transportul de către leucocite infectate (ipoteza „Calului Troian"); şi (2) deschiderea joncţiunilor intercelulare după eliberarea de citokine. Invazia lichidului spinal de către un agent patogen meningian are ca rezultat creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice, unde mecanismele locale de apărare ale gazdei sunt inadecvate pentru a controla infecţia. În mod normal, componentele complementului sunt minime sau absente în lichidul cefalorahidian. Inflamaţia meningeală duce la creşterea, dar totuşi scăzută, concentraţii de complement, inadecvate pentru opsonizare, fagocitoză şi îndepărtarea agenţilor patogeni meningieni încapsulaţi. Concentraţiile de imunoglobuline sunt, de asemenea, scăzute în lichidul cefalorahidian, cu un raport mediu IgG sânge-lichidul cefalorahidian de 800:1.

Capacitatea agenţilor patogeni meningieni de a induce un răspuns inflamator marcat în spaţiul subarahnoidian contribuie la multe dintre consecinţele fiziopatologice ale meningitei bacteriene. Deşi capsula bacteriană este în mare măsură responsabilă pentru supravieţuirea intravasculară şi a lichidului cefalorahidian, componentele suprafeţei subcapsulare (adică, peretele celular şi lipopolizaharida) bacteriilor sunt determinanţi mai importanţi ai inflamaţiei meningeale. Se crede că mediatorii majori ai procesului inflamator sunt IL-1, IL-6, metaloproteinazele matriceale şi factorul de necroză tumorală (TNF). În termen de 1-3 ore după inocularea intracisternă a lipopolizaharidei purificate la un model animal, are loc o eliberare rapidă de TNF şi IL-1 în lichidul cefalorahidian, precedând dezvoltarea inflamaţiei. Într-adevăr, inocularea directă a TNF şi IL-1 în lichidul cefalorahidian produce o cascadă inflamatorie identică cu cea observată cu infecţia bacteriană experimentală. Spre deosebire de aceasta, injectarea experimentală de proteine polizaharide capsulare pneumococice purificate direct în lichidul cefalorahidian nu duce la o inflamaţie semnificativă la animale.

Eliberarea de citokine şi enzime proteolitice duce la pierderea integrităţii membranei, cu umflarea celulară rezultată. Dezvoltarea edemului cerebral contribuie la creşterea presiunii intracraniene, ducând la hernie cerebrală care poate pune viaţa în pericol (Figura 4-8). Edemul cerebral vasogen este cauzat în principal de creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice. Edemul cerebral citotoxic rezultă din umflarea elementelor celulare ale creierului din cauza factorilor toxici eliberaţi de bacterii sau neutrofile. Edemul cerebral interstiţial reflectă obstrucţia fluxului de lichid cefalorahidian, ca în hidrocefalie. Moartea celulelor neuronale, sau apoptoza, este cauzată atât de răspunsul inflamator imun, cât şi de toxicitatea directă a componentelor bacteriene şi, din punct de vedere clinic, poate fi asociată cu afectarea cognitivă ca o sechelă pe termen lung a meningitei. Complicaţiile cerebrale, inclusiv infarctul sau hemoragia, sunt frecvente şi se pot datora coagulării intravasculare localizate.

FIGURA 4—8 Alterări fiziopatologice care conduc la leziuni neuronale în timpul meningitei bacteriene.

(BBB, bariera hemato-encefalică; CBV, volumul sanguin cerebral.) (Redesenat, cu permisiunea, din Koedel U et al.

Patogenia şi fiziopatologia meningitei pneumococice. Lancet Infect Dis. 2002;2:731.)

Înţelegerea fiziopatologiei meningitei bacteriene are implicaţii terapeutice. Deşi terapia cu antibiotice bactericide este critică pentru un tratament adecvat, uciderea rapidă a bacteriilor eliberează fragmente bacteriene inflamatorii, potenţial exacerbând inflamaţia şi anomaliile microvasculare cerebrale. La modelele animale, s-a demonstrat că terapia cu antibiotice provoacă bacterioliză rapidă şi eliberare de endotoxină bacteriană, ducând la creşterea inflamaţiei lichidului cefalorahidian şi a edemului cerebral.

Importanţa răspunsului imun în declanşarea edemului cerebral i-a determinat pe cercetători să studieze rolul medicamentelor antiinflamatoare adjuvante pentru meningita bacteriană. Studiile care evaluează rolul corticosteroizilor au arătat rezultate variabile. O meta-analiză a arătat o scădere uşoară a riscului de hipoacuzie neurosenzorială şi a mortalităţii în rândul adulţilor cu meningită pneumococică atunci când glucocorticoizii sunt administraţi concomitent cu prima doză de antibiotice. Majoritatea autorităţilor recomandă utilizarea corticosteroizilor adjuvanţi pentru pacienţii din medii cu venituri mari cu suspiciune de meningită bacteriană. (Beneficiile corticosteroizilor pentru pacienţii din zonele cu venituri mici sunt mai puţin clare.)

Manifestări clinice

Printre pacienţii care dezvoltă meningită bacteriană dobândită în comunitate, o infecţie antecedentă a tractului respirator superior este frecventă. Pacienţii cu antecedente de traumatism cranian sau neurochirurgie, în special cei cu o scurgere persistentă de lichid cefalorahidian, prezintă un risc deosebit de mare pentru meningită. Manifestările meningitei la sugari pot fi dificil de recunoscut şi interpretat; prin urmare, medicul trebuie să fie atent la posibilitatea apariţiei meningitei în evaluarea oricărui nou-născut febril.

Majoritatea pacienţilor cu meningită au un debut rapid de febră, dureri de cap şi rigiditate sau durere la nivelul gâtului (meningism). Rigiditatea nucală este frecvent observată la examenul fizic. Alte indicii observate într-o proporţie variabilă de cazuri includ greaţa sau vărsăturile, fotofobia, semnul Kernig (rezistenţa la extensia pasivă a piciorului flectat cu pacientul în decubit dorsal) şi semnul Brudzinski (flexia involuntară a şoldului şi a genunchiului atunci când examinatorul flectează pasiv gâtul pacientului). Mai mult de jumătate dintre pacienţii cu meningococemie dezvoltă o erupţie petechială sau purpurică

caracteristică, predominant la extremităţi, deşi debutul leziunilor cutanate poate rămâne în urmă cu alte simptome.

Deşi o modificare a stării mentale (letargie, confuzie) este frecventă în meningita bacteriană, până la o treime dintre pacienţi prezintă o mentalitate normală. Între 10% şi 30% dintre pacienţi au disfuncţie a nervilor cranieni, semne neurologice focale sau convulsii. Coma, papiledemul şi triada Cushing (bradicardie, depresie respiratorie şi hipertensiune arterială) sunt semne de rău augur ale herniei iminente (deplasarea creierului prin foramen magnum cu compresie a trunchiului cerebral), care anunţă moartea iminentă.

În ciuda progreselor în tratament, rata de letalitate a meningitei rămâne ridicată, iar afectarea neurologică este frecventă în rândul supravieţuitorilor. Morbiditatea şi mortalitatea pot fi scăzute prin iniţierea rapidă a antibioticelor adecvate. Orice pacient suspectat de meningită necesită evaluare medicală promptă şi puncţie lombară urgentă pentru coloraţia Gram şi cultura lichidului cefalorahidian, urmată imediat de administrarea de antibiotice (şi luarea în considerare a corticosteroizilor dacă rezultatele lichidului cefalorahidian susţin meningita bacteriană).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este prezentarea tipică a meningitei bacteriene?

Care sunt agenţii etiologici majori ai meningitei şi cum variază aceştia în funcţie de vârstă sau de alte caracteristici ale gazdei?

Care este secvenţa evenimentelor în dezvoltarea meningitei masculine şi ce caracteristici ale anumitor organisme predispun la meningită?

Care sunt diversele cauze ale edemului cerebral la pacienţii cu meningită?

De ce bacterioliza rapidă este teoretic periculoasă în meningită?

Care sunt manifestările clinice asociate ale meningitei bacteriene netratate?

PNEUMONIE

Prezentare clinică

Căile respiratorii este cel mai frecvent loc de infecţie cu microorganisme patogene. Pneumonia reprezintă peste 1 milion de spitalizări în fiecare an în Statele Unite şi peste 50.000 de decese. Pneumonia, împreună cu gripa, este principala cauză de deces din cauza unei boli infecţioase în Statele Unite.

Diagnosticul şi gestionarea pneumoniei necesită cunoaşterea factorilor de risc ale gazdei, agenţii potenţiali infecţioşi şi expunerile la mediu. Pneumonia este o infecţie a ţesutului pulmonar cauzată de o serie de bacterii, viruşi şi ciuperci diferite, care are ca rezultat inflamarea parenchimului pulmonar şi acumularea unui exsudat inflamator în căile

respiratorii. Infecţia începe de obicei în alveole, cu răspândire secundară la interstiţiu, ducând la consolidarea şi schimbul de gaze afectat. Infecţia se poate extinde şi în spaţiul pleural, determinând pleurită (inflamaţie a pleurei, caracterizată prin durere la inspiraţie). Răspunsul inflamator exudativ al pleurei la pneumonie este denumit revărsat parapneumonic; atunci când infecţia bacteriană este prezentă în pleură, aceasta se numeşte empiem.

Etiologie

În ciuda progreselor tehnologice în diagnostic, niciun agent cauzal nu este identificat în mai mult de 50% din cazurile de pneumonie dobândită în comunitate. Chiar şi în cazurile în care se face un diagnostic microbiologic, există de obicei o întârziere de câteva zile înainte ca agentul patogen să poată fi identificat şi determinată susceptibilitatea la antibiotice. Simptomele sunt nespecifice şi nu diferenţiază în mod sigur diferitele cauze ale pneumoniei. Prin urmare, cunoaşterea celor mai comune organisme etiologice este crucială în determinarea regimurilor antibiotice empirice raţionale. Cauzele bacteriene ale pneumoniei dobândite în comunitate variază în funcţie de boala comorbidă şi de severitatea infecţiei pulmonare (Tabelul 4-6).

TABELUL 4—6 Agenţi etiologici comuni ai pneumoniei dobândite în comunitate, determinati de severitatea bolii.

Gripa A şi B, adenovirus, virus respirator sinciţial şi paragripa.

Date de la Mandell LA et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society ghiduri de consens privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis. 2007;44:227-72.

Pneumonia poate fi împărţită în două categorii în funcţie de locul în care a fost dobândită infecţia: dobândită în comunitate sau dobândită în spital (nozocomială). Pneumonia nosocomială este definită ca pneumonie care apare la 48 de ore sau mai mult de la internarea în spital şi care nu părea să fie în incubaţie la momentul internării. Distincţia locului în care a fost dobândită infecţia este importantă deoarece pneumonia nosocomială este mai probabil să fie cauzată de bacterii multirezistente, cum ar fi S aureus rezistent la meticilină (MRSA) sau Pseudomonas. Cunoaşterea unde şi când pacientul s-a îmbolnăvit de pneumonie poate fi un indiciu cu privire la care microorganisme ar trebui tratate empiric în aşteptarea rezultatelor culturii definitive.

În mod tradiţional, S pneumoniae a fost cel mai frecvent organism izolat în pneumonia dobândită în comunitate atât la indivizii imunocompetenţi, cât şi la cei imunocompromişi. Cu toate acestea, agenţii patogeni virali precum gripa şi virusul sinciţial respirator (RSV) au fost recunoscuţi din ce în ce mai mult ca agenţi patogeni semnificativi care contribuie la pneumonia dobândită în comunitate. Câteva organisme suplimentare necesită o atenţie specială în anumite gazde sau din cauza importanţei pentru sănătatea publică (Tabelul 4-7).

Înțelegerea și identificarea factorilor de risc ale pacientului (de exemplu, fumatul, infecția cu HIV) și mecanismele de apărare ale gazdei (reflexul tusei, imunitatea mediată celular) concentrează atenția asupra agenților etiologici cei mai probabili, ghidează terapia empirică și sugerează posibile intervenții pentru a reduce riscul suplimentar. De exemplu, pacienții care au suferit accidente vasculare cerebrale și au capacitatea de a-și proteja căile respiratorii afectate sunt expuși riscului de a aspira secreții orofaringiene. Precauții precum evitarea lichidelor subțiri la acești pacienți pot reduce riscul de viitoare infecții pulmonare. De asemenea, un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de limfocite CD4 este expus riscului de pneumonie pneumocystis și ar trebui să i se administreze antibiotice profilactice.

TABELUL 4—7 Factori de risc obișnuiți și cauze ale pneumoniei la anumite gazde adulte.

Spneumonii pulmonare obstructive cronice Scăderea clearance-ului mucociliar

Patogeneza

Pneumonia este în mod disproporționat o boală a gazdei vârstnice și afectate; apare rar la indivizii imunocompetenți. Acest lucru poate fi atribuit eficacității apărării gazdei, inclusiv barierelor anatomice și mecanismelor de curățare în nazofaringe și căile aeriene superioare și factorilor umorali și celulari locali din alveole.

Plămânul este expus în mod constant la un amestec de particule și microbi care sunt prezenți în aerul inspirat. Agenții patogeni pulmonari ajung la plămâni pe una dintre cele trei căi: (1) inhalarea directă a picăturilor respiratorii infecțioase în căile respiratorii inferioare; (2) aspirarea conținutului orofaringian; sau (3) răspândire hematogenă. Pneumonia acută apare atunci când există un defect în apărarea gazdei, infecție cu un microorganism deosebit de virulent sau expunerea la un inocul mare. Mecanismele de apărare antimicrobiană pulmonară constau în imunitatea înnăscută și adaptativă (Figura 4-9). Aerul care intră cu particule în suspensie este supus turbulențelor în căile nazale și apoi la schimbări bruște de direcție pe măsură ce fluxul de aer este deviat prin faringe și de-a lungul ramurilor arborelui traheobronșic. Particulele mai mari de 10 mm sunt prinse în nas sau faringe; cele cu diametre de 2-9 mm se depun pe pătura mucociliară; doar particulele mai mici ajung la alveole. M tuberculosis și Legionella pneumophila sunt exemple de bacterii care se depun direct în căile respiratorii inferioare prin inhalarea particulelor mici din aer.

FIGURA 4—9 Mecanisme de apărare pulmonară. Schimbările bruște ale direcției fluxului de aer în căile nazale pot prinde potențialii agenți patogeni. Epiglota și reflexul tusei împiedică introducerea de particule

materie în căile respiratorii inferioare. Epiteliul respirator ciliat propulsează stratul mucos de deasupra (dreapta) în sus spre gură. În alveole, imunitatea mediată de celule, factorii umorali şi răspunsul inflamator protejează împotriva infecţiilor tractului respirator inferior. (C, complement.) (Redesenat, cu permisiune, de la Storch GA. Sistemul respirator. În: Schaechter M et al, eds. Mechanisms of Microbial Disease, a 4-a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.)

Epiteliul respirator care căptuşeşte căile respiratorii şi alveolele este o componentă importantă a apărării gazdei împotriva agenţilor patogeni respiratori. Celulele epiteliale sunt acoperite cu cili bătători acoperiţi de un strat de mucus. Fiecare celulă are aproximativ 200 de cili care bat de până la 500 de ori/min, mişcând stratul de mucus în sus, spre laringe. Mucusul în sine conţine compuşi antimicrobieni, cum ar fi lizozima şi lactoferina.

Majoritatea bacteriilor au o dimensiune de 0,5-2 pm şi pot ajunge la bronhiolele terminale, canalele alveolare şi alveolele. La sosirea lor, ele sunt opsonizate de surfactant, complement şi anticorpi. Macrofagele recunosc agentul patogen prin intermediul receptorilor de recunoaştere a modelului, cum ar fi receptorii Toll-like, ceea ce duce la generarea de citokine inflamatorii, cum ar fi TNF-a şi IL-1. Această cascadă de semnalizare recrutează neutrofile şi, în cele din urmă, limfocite T şi B specifice antigenului în zonă. Limfocitele produc anticorpi şi au capacitatea citotoxică (de exemplu, capacitatea de a ucide celulele infectate viral) pentru a se apăra în continuare împotriva infecţiei în curs. Un alt rol important al răspunsului imun este activarea mediatorilor antiinflamatori, care asigură că răspunsul inflamator este ţinut sub control şi că zonele neimplicate ale plămânilor nu sunt rănite. Deteriorarea la orice nivel a apărării gazdei creşte riscul de a dezvolta pneumonie. Alterarea nivelului de conştienţă (de exemplu, accident vascular cerebral, abuz de alcool) poate compromite închiderea epiglotică ducând la aspirarea bacteriilor care au colonizat orofaringe. Fumatorii cronici de tigari au clearance-ul mucociliar scazut secundar leziunii cililor si, prin urmare, compenseaza folosind reflexul tusei pentru a elimina materialul aspirat, secretiile in exces si corpii straini. Copiii cu fibroză chistică au activitate ciliară defectuoasă şi sunt predispuşi să dezvolte infecţii sinopulmonare recurente, în special cu S aureus şi P aeruginosa. Pacienţii cu neutropenie, fie că sunt dobândite sau congenitale, sunt, de asemenea, susceptibili la infecţii pulmonare cu bacterii şi ciuperci gram-negative. Pacienţii infectaţi cu HIV au un număr redus de limfocite T CD4 şi sunt predispuşi la o varietate de infecţii bacteriene (inclusiv micobacteriene) şi fungice. Virusii respiratori pot distruge epiteliul, pot perturba activitatea ciliară normală şi pot provoca o funcţie anormală a neutrofilelor şi macrofagelor.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienţilor cu pneumonie au febră, tuse (de obicei productivă), tahipnee, tahicardie şi un infiltrat la radiografie toracică. Manifestările extrapulmonare care pot oferi indicii despre agenţii etiologici includ faringita (Chlamydia pneumoniae), erupţia cutanată cu eritem nodos (infecţii fungice şi micobacteriene) şi diareea (Legionella).

Următoarele consideraţii ajută la ghidarea terapiei empirice pentru un pacient care prezintă simptome compatibile cu pneumonie: (1) Este această comunitate de pneumonie dobândită sau dobândită în spital? (2) Este acest pacient imunocompromis (de exemplu, infectat cu HIV, primitor de transplant)? (3) Este acest pacient un consumator de droguri injectabile? (4) Acest pacient a avut recent o modificare a conştienţei (sugestivă de aspiraţie)? (5) Sunt simptomele acute (zile) sau cronice (de la săptămâni la luni)? (6) Acest pacient a trăit sau a călătorit prin zone geografice asociate cu infecţii endemice specifice (de exemplu, histoplasmoză, coccidioidomicoză)? (7) Acest pacient a avut recent expuneri zoonotice asociate cu infecţii pulmonare (de exemplu, psitacoză, febră Q)? (8) Ar putea acest pacient să aibă o infecţie contagioasă de importanţă pentru sănătatea publică (de exemplu, tuberculoză)? (9) Infecţia pulmonară a acestui pacient ar putea fi asociată cu o sursă comună de expunere (de exemplu, focar de Legionella sau gripă)? (10) Boala necesită spitalizare sau internare la terapie intensivă (de exemplu, pneumonie cauzată de Legionella, S pneumonie sau S aureus)?

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt agenţii patogeni importanţi pentru pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate pe baza severităţii bolii şi a locului de îngrijire?

Ce caracteristici ale gazdei influenţează probabilitatea unor cauze particulare de pneumonie?

Care sunt cele patru mecanisme prin care agenţii patogeni ajung în plămâni?

Care sunt apărările epiteliului respirator împotriva infecţiilor?

DIAREE INFECTIOASA

Prezentare clinică

În fiecare an, în întreaga lume, peste 5 milioane de oameni – majoritatea copiilor sub 1 an – mor de diaree infecţioasă acută (vezi şi capitolul

13). Deşi moartea este un rezultat rar al diareei infecţioase în Statele Unite, morbiditatea este substanţială. Se estimează că există peste 200 de milioane de episoade în fiecare an, ducând la 1,8 milioane de spitalizări la un cost de 6 miliarde de dolari pe an. Morbiditatea şi mortalitatea atribuibile diareei se datorează în mare parte pierderii volumului intravascular şi a electroliţilor, cu insuficienţă cardiovasculară rezultată. De exemplu, adulţii cu holeră pot excreta mai mult de 1 L de lichid pe oră. Comparaţi acest lucru cu volumul normal de lichid pierdut zilnic în scaun (150 ml) şi este clar de ce pierderile masive de lichide asociate cu diareea infecţioasă pot duce la deshidratare, colaps cardiovascular şi moarte.

Infecţiile tractului gastrointestinal se pot prezenta în principal cu simptome ale tractului superior (greaţă, vărsături, dureri epigastrice crampante), simptome ale intestinului subţire (diaree apoasă abundentă) sau simptome ale intestinului gros (tenesmus, urgenţă fecală, diaree cu sânge). Diareea cu sânge vizibil sau mucus este denumită diaree invazivă (sau

dizenterie). Sursele de infecţie includ transmiterea de la persoană la persoană (răspândirea fecal-orală a Shigella), transmiterea prin apă (Cryptosporidium), transmiterea pe cale alimentară (intoxicaţie alimentară cu Salmonella sau S aureus) şi creşterea excesivă după administrarea de antibiotice (infectie cu C difficile). Diareea poate fi definită şi în termeni de durată: acută (14 zile sau mai puţin), diaree persistentă (14-30 de zile) sau cronică (mai mult de 30 de zile).

Etiologie

O gamă largă de viruşi, bacterii, ciuperci şi protozoare pot infecta tractul gastro-intestinal. Majoritatea cazurilor de gastroenterită infecţioasă acută se datorează agenţilor patogeni virali. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de diaree sunt autolimitate, iar evaluarea diagnostică nu este efectuată. Pacienţii care se prezintă la asistenţă medicală sunt părtinşi către subgrupul cu simptome mai severe (de exemplu, febră mare, hipotensiune arterială, diaree cu sânge), imunocompromis (de exemplu, HIV, neutropenie) sau durată prelungită. O excepţie o constituie focarele mari de boli alimentare, în care investigaţiile epidemiologice pot detecta pacienţii cu variante mai uşoare de boală.

Patogeneza

O abordare cuprinzătoare a infecţiilor tractului gastrointestinal începe cu modelul clasic de interacţiune agent gazdă-mediu. O serie de factori gazdă influenţează infecţiile tractului gastrointestinal. Pacienţii la vârste extreme şi cu afecţiuni comorbide (de exemplu, infecţia cu HIV) prezintă un risc mai mare de infecţie simptomatică. Medicamentele care modifică micromediul gastro-intestinal sau distrug flora bacteriană normală (de exemplu, antiacide, antibiotice) predispun, de asemenea, pacienţii la infecţie. Agenţii microbieni responsabili de bolile gastrointestinale pot fi clasificaţi în funcţie de tipul de organism (bacterian, viral, protozoar), tendinţa de a se ataşa la diferite locuri anatomice (stomac, intestin subţire, colon) şi patogeneză (enterotoxigenă, citotoxigenă, enteroinvazivă). Factorii de mediu pot fi împărţiţi în trei categorii mari, în funcţie de modul de transmitere: (1) transportaţi de apă; (2) alimentat; şi (3) persoană la persoană. Tabelul 4-8 rezumă aceste relaţii şi oferă un cadru pentru evaluarea patogenezei infecţiilor tractului gastrointestinal.

TABELUL 4—8 Abordarea infecţiilor tractului gastrointestinal.

Spectrul infecţiilor diareice este caracterizat de diversele manifestări clinice şi mecanisme prin care E coli poate provoca diaree. Colonizarea tractului gastro-intestinal uman de către E coli este universală, având loc de obicei în câteva ore după naştere. Cu toate acestea, atunci când organismul gazdă este expus la tulpini patogene de E coli care nu sunt prezente în mod normal în flora intestinală, pot apărea boli gastrointestinale localizate sau chiar boli sistemice. Există cinci clase majore de E coli diareogene (şi mai multe subgrupuri propuse mai noi): enterotoxigen (ETEC), enteropatogen (EPEC), enterohemoragic (EHEC),

enteroagregativ (EAEC) şi enteroinvaziv (EIEC) (Tabelul 4-9). Caracteristicile comune tuturor E coli patogene sunt evadarea apărării gazdei, colonizarea mucoasei intestinale şi multiplicarea cu leziuni ale celulei gazdă. Acest organism, la fel ca toţi agenţii patogeni GI, trebuie să supravieţuiască tranzitului prin mediul gastric acid şi să poată persista în tractul GI în ciuda forţei mecanice a peristaltismului şi a competiţiei pentru nutrienţii puţini din flora bacteriană existentă. Aderenţa poate fi nespecifică (în orice parte a tractului intestinal) sau, mai frecvent, specifică, cu ataşarea care are loc în zone anatomice bine definite.

TABELUL 4—9 Escherichia coli în bolile diareice.

Termenul „gastroenterită" desemnează în mod clasic infecţia stomacului şi a intestinului subţire proximal. Simptomele şi semnele includ o combinaţie de diaree, vărsături şi dureri abdominale. Cea mai frecventă cauză sunt viruşii, precum rotavirusul şi norovirusul. S-a observat o scădere a ratei gastroenteritei asociate cu rotavirus în rândul adulţilor din cauza vaccinului împotriva rotavirusului utilizat la copii. Alte organisme cauzale includ Bacillus cereus, S aureus şi Campylobacter. Aceste organisme bacteriene, precum şi norovirusul, sunt cauze majore ale gastroenteritei legate de alimente. B cereus şi S aureus produc ambele toxine preformate care, chiar şi în absenţa bacteriilor viabile, sunt capabile să provoace boli transmise de alimente, adesea în câteva ore de la masa ofensătoare. Intoxicaţia alimentară cu B cereus provoacă vărsături şi diaree, în timp ce cea cauzată de S aureus este de obicei asociată cu vărsături şi crampe abdominale. Cu ambele, simptomele se rezolvă de obicei în aproximativ 24 de ore.

Diareea infecţioasă care implică intestinul subţire şi gros este diferenţiată clinic în tipuri secretorii, inflamatorii şi hemoragice, cu diferite mecanisme fiziopatologice responsabilă pentru aceste prezentări diverse. Diareea secretorie (apoasă) este cauzată de o serie de bacterii (de exemplu, Vibrio cholerae, ETEC, EAEC), viruşi (de exemplu, rotavirus, norovirus) şi protozoare (de exemplu, Giardia, Cryptosporidium). Aceste organisme se ataşează superficial de enterocite din lumenul intestinului subţire. Examenul scaunului se remarcă prin absenţa leucocitelor fecale, deşi în cazuri rare există sânge ocult în scaun. Unii dintre aceşti agenţi patogeni elaborează enterotoxine, proteine care cresc producţia intestinală de adenozin monofosfat ciclic (AMPc), ducând la secreţia netă de lichid. Exemplul clasic este holera. Bacteria V cholerae se ataseaza de epiteliul intestinului subtire si produce toxina holerica, care determina activarea prelungita a adenililciclazei epiteliale si cresterea AMP ciclic intracelular. Nivelurile ridicate de AMPc provoacă un eflux dramatic de apă şi secreţie de ioni de sodiu, clorură şi potasiu şi bicarbonat de către vilozităţile intestinale, ducând la diaree apoasă abundentă (Figura 4-10). Din punct de vedere clinic, pacientul prezintă diaree copioasă („scaune cu apă de orez"), evoluând spre deshidratare şi colaps vascular, uneori în decurs de 12 ore, cu excepţia cazului în care i se face o resuscitare de volum viguroasă. ETEC, o cauză comună a bolilor diareice acute la copiii mici şi cea mai frecventă cauză a diareei la călătorii care se întorc în Statele Unite din ţările în curs de dezvoltare, produce două enterotoxine. Toxina termolabilă (LT) activează adenilil ciclaza, în timp ce toxina termostabilă (ST) activează activitatea guanilil ciclază. Activarea ambelor

enzime duce la secreţia de cantităţi masive de lichid şi electroliţi în lumenul intestinal, similar cu acţiunea toxinei holerice.

FIGURA 4—10 Patogenia Vibrio cholerae şi E coli enterotoxigenă (ETEC) în boala diareică. V cholerae şi ETEC au mecanisme patogenetice similare în cauzarea bolilor diareice. Bacteriile intră în lumenul intestinal subţire prin ingestia de alimente contaminate (stânga). Ei elaborează o enterotoxină care este compusă dintr-o subunitate A şi cinci subunităţi B. Subunităţile B se leagă de membrana celulară intestinală şi facilitează intrarea unei părţi a subunităţii A (dreapta). Ulterior, aceasta are ca rezultat o activare prelungită a adenilil ciclazei şi formarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), care stimulează secreţia de apă şi electroliţi de către celulele endoteliale intestinale. (Redesenat, cu permisiune, din Vaughan M. Cholera and cell regulation. Hosp Pract. 1982;17(6):145-52.)

Diareea inflamatorie este rezultatul invaziei bacteriene a lumenului mucoasei, cu moartea celulară rezultată. Pacienţii cu acest sindrom sunt de obicei febrili, cu plângeri de dureri abdominale inferioare crampoase, precum şi diaree, care poate conţine mucus vizibil. Termenul de dizenterie este folosit atunci când sunt prezente un număr semnificativ de leucocite fecale şi sânge brut. Patogenii asociaţi cu diareea inflamatorie includ EIEC, Shigella, Salmonella, Campylobacter şi Entamoeba histolytica. Shigella, cauza prototipică a dizenteriei bacilare, se transmite prin contact direct persoană-persoană sau din alimente sau apă contaminate. Shigella invadează enterocitul colonic prin formarea unei vacuole endoplasmatice, care este lizată intracelular. Bacteriile proliferează apoi în citoplasmă şi invadează celulele epiteliale adiacente provocând moartea celulelor. Producerea unei citotoxine, toxina Shiga, duce la distrugerea şi moartea celulelor locale. EIEC seamănă cu Shigella atât clinic, cât şi în ceea ce priveşte mecanismul de invazie a peretelui enterocitelor printr-o toxină similară, numită enterotoxină asemănătoare Shigella.

Diareea hemoragică, o variantă a diareei inflamatorii, este cauzată în principal de EHEC. Infecţia cu E coli O157:H7 a fost asociată cu o serie de decese din cauza sindromului hemolitic-uremic, cu mai multe focare bine mediatizate legate de alimente contaminate. EHEC provoacă un spectru larg de boli clinice, cu manifestări incluzând (1) infecţie asimptomatică; (2) diaree apoasă (nesângeroasă); (3) colită hemoragică (diaree sângeroasă, inflamatorie); şi (4) sindrom hemolitic-uremic (o boală acută, în principal a copiilor, caracterizată prin anemie şi insuficienţă renală). EHEC nu invadează enterocitele; cu toate acestea, produce două toxine asemănătoare Shiga (Stxl şi Stx2) care seamănă foarte mult cu toxina Shiga ca structură şi funcţie. După legarea EHEC la receptorul de suprafaţă celulară, subunitatea A a toxinei Shiga catalizează clivajul distructiv al ARN-ului ribozomal şi opreşte sinteza proteinelor, ducând la moartea celulei. Toxina Shiga poate intra în circulaţia sistemică şi este

fagocitată de neutrofile, care sunt la rândul lor endocitate de celulele endoteliale ţintă. Aceasta duce la leziuni vasculare si la unii pacienti o stare protrombotica care precede sindromul hemolitico-uremic.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale infecţiilor tractului gastrointestinal variază în funcţie de locul de afectare (vezi Tabelul 4-9). De exemplu, în intoxicaţiile alimentare cu stafilococ, simptomele se dezvoltă la câteva ore după ingerarea alimentelor contaminate cu S aureus care produce toxine. Simptomele intoxicaţiei alimentare cu stafilococ sunt vărsături abundente, greaţă şi crampe abdominale. Diareea este prezentă în mod variabil cu agenţii care cauzează gastroenterita. Diareea apoasă abundentă (neinflamatoare, nesângeroasă) este asociată cu bacterii care au infectat intestinul subţire şi au elaborat o enterotoxină (de exemplu, Clostridium perfringens, V cholerae). În schimb, simptomele asemănătoare colitei (dureri abdominale inferioare, tenesmus, urgenţă fecală) şi diaree inflamatorie sau sângeroasă apar cu bacteriile care infectează mai frecvent intestinul gros. Perioada de incubaţie este, în general, mai lungă (>3 zile) pentru bacteriile care se localizează în intestinul gros şi poate apărea invazia mucoasei colonului, care provoacă febră, bacteriemie şi simptome sistemice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Câte persoane din lume mor anual din cauza diareei infecţioase?

Care sunt diferitele moduri de răspândire a diareei infecţioase? Daţi un exemplu pentru fiecare.

Care sunt diferitele mecanisme prin care organismele infecţioase provoacă diaree?

SEPSIS & SOC SEPTIC

Prezentare clinică

Sepsisul este un sindrom clinic caracterizat printr-un răspuns inflamator dereglat la infecţie. Este o cauză principală de morbiditate şi mortalitate în Statele Unite, cu o rată de incidenţă estimată la 300 de cazuri la 100.000 de locuitori şi o rată a letalităţii de 20-50%. Costurile medicale ale sepsisului în Statele Unite depăşesc 17 miliarde de dolari anual. Ratele de sepsis continuă să crească secundar progreselor medicale, cum ar fi utilizarea pe scară largă a cateterelor intravasculare rezidente, implantarea crescută de material protetic (de exemplu, valve cardiace şi articulaţii artificiale) şi administrarea de medicamente imunosupresoare şi agenţi chimioterapeutici. Aceste intervenţii servesc la creşterea riscului de infecţie şi de sepsis ulterior.

Sepsisul este un continuum de afecţiuni, de la infecţie şi bacteriemie la sepsis şi şoc septic. Studiul sepsisului a fost facilitat de stabilirea unei definiţii de caz standardizate. Pacienţii cu sepsis precoce au infecţie şi bacteriemie şi sunt expuşi riscului de a evolua spre sepsis şi şoc septic. Sepsisul este definit ca o disfuncţie a organelor care pune viaţa în pericol, cauzată de un răspuns imunitar dereglat la infecţie. Experţii în îngrijire intensivă au dezvoltat un scor

de severitate, numit scorul de evaluare a insuficienței de organ (SOFA) secvențial (relatat cu sepsis), pentru a prezice pacienții cu cel mai mare risc de a muri de sepsis. Scorul se calculează la 24 de ore după admiterea la UTI și la fiecare 48 de ore după aceea. Șocul septic include pacienții care, în ciuda resuscitarii cu fluide, necesită sprijin vasopresor și prezintă semne de disfuncție de organ (scor SOFA >2). Pacienții cu șoc septic au o mortalitate estimată de 40%. Un alt termen folosit frecvent este sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS). SIRS este un sindrom clinic care este o formă de inflamație dereglată și poate fi observată cu infecție, precum și cu stări neinfecțioase, cum ar fi pancreatita, embolia pulmonară și infarctul miocardic. Leucopenia și hipotermia, incluse în definiția cazului SIRS, sunt predictori ai unui prognostic prost atunci când sunt asociate cu sepsis.

Etiologie

Deși dovezile de infecție sunt un criteriu de diagnostic pentru sepsis, doar 28% dintre pacienții cu sepsis au bacteriemie și puțin mai mult de 10% vor avea bacteriemie primară, definită ca hemoculturi pozitive fără o sursă evidentă de însămânțare bacteriană. Locurile obișnuite de infecție în rândul pacienților cu sindrom sepsis (în ordinea descrescătoare a frecvenței) includ tractul respirator, tractul genito-urinar, sursele abdominale (de exemplu, vezica biliară, colon), infecții legate de dispozitiv și infecții ale rănilor sau ale țesuturilor moi.

Bacteriologia sepsisului a evoluat în ultimul deceniu. Bacteriile gram-negative (Enterobacteriaceae și Pseudomonas), anterior cea mai frecventă cauză de sepsis, au fost înlocuite de organisme gram-pozitive, care cauzează acum mai mult de 50% din cazuri. Stafilococii sunt cele mai frecvente bacterii cultivate din fluxul sanguin, probabil din cauza unei creșteri a prevalenței dispozitivelor de acces venos cronic și a materialului protetic implantat. Incidența sepsisului fungic a crescut dramatic datorită creșterii numărului de pacienți imunosupresivi și neutropenici. Sepsisul asociat cu P aeruginosa, Candida sau organisme mixte (polimicrobiene) este un predictor independent al mortalității.

Patogeneza

Răspunsul normal al gazdei la infecție este recunoașterea prin receptorii de recunoaștere a patogenilor (de exemplu, receptorii Toll-like) și migrarea celulelor imune, în primul rând de către neutrofile, la locul infecției, unde ei eliberează mediatori inflamatori. Procesul este foarte reglat, citokinele antiinflamatorii, cum ar fi IL-10, suprimând eliberarea de citokine inflamatorii (de exemplu, TNF-a). Sepsisul apare atunci când răspunsul inflamator copleșește mediul local și devine sistemic. Cauza reacției sistemice este probabil multifactorială și poate include efectul microorganismului, eliberarea de cantități mari de mediatori proinflamatori și chiar susceptibilitatea genetică a individului. Diferitele stadii ale sepsisului (sepsisul timpuriu până la șoc septic) reprezintă un continuum, pacienții progresând adesea de la un stadiu la altul în câteva zile sau chiar ore după internare.

Sepsisul începe în general cu o infecție localizată. Bacteriile pot invada direct fluxul sanguin (ducând la bacteriemie și hemoculturi pozitive) sau pot prolifera local și eliberează toxine în

sânge. Aceste toxine pot apărea dintr-o componentă structurală a bacteriilor (de exemplu, endotoxina) sau pot fi exotoxine, care sunt proteine sintetizate şi eliberate de bacterii. Endotoxina este definită ca porţiunea lipopolizaharidă (LPS) conţinută în membrana exterioară a bacteriilor gram-negative. Endotoxina este compusă dintr-un lanţ polizaharid exterior (lanţul lateral O), care variază între specii şi nu este toxic, şi o porţiune lipidică foarte conservată (lipida A), care este încorporată în membrana bacteriană exterioară. Injectarea fie a endotoxinei purificate, fie a lipidei A este foarte toxică în modelele animale, provocând un sindrom analog şocului septic în absenţa bacteriilor viabile.

Sepsisul a fost considerat iniţial ca fiind în mare măsură un rezultat al suprastimulării răspunsului inflamator al gazdei şi al eliberării necontrolate a mediatorilor inflamatori. Eşecul unui număr de intervenţii farmacologice care vizează blocarea endotoxinei sau a cascadei inflamatorii rezultate sugerează că alţi factori, cum ar fi imunodepresia gazdei, joacă un rol critic. Stimuli specifici, cum ar fi organismul, inoculul şi locul infecţiei stimulează celulele T CD4 să secrete citokine cu proprietăţi fie inflamatorii (celulă T helper de tip 1), fie antiinflamatorii (celulă T helper de tip 2) (Figura 4-11). Printre pacienţii care mor de sepsis, există o pierdere semnificativă de celule esenţiale pentru răspunsul imun adaptativ (limfocite B, celule T CD4, celule dendritice). Se crede că moartea celulară programată genetic, numită apoptoză, joacă un rol cheie în scăderea acestor linii celulare şi reglează în jos celulele imunitare supravieţuitoare. Consecinţele clinice ale sepsisului includ modificări hemodinamice (tahicardie, tahipnee), vasodilataţie inadecvată şi perfuzie tisulară slabă, cu disfuncţie de organ rezultată (vezi Figura 4-11).

Endotoxina

- . ... Sinteza oxidului nitric

Febră Marginarea neutrofilelor J

Tahicardie Aderenţa trombocitară

Tahipnee DIC cu tromboză clinică şi/sau hemoragie ▼

Depleţia volumului intravascular Vasodilataţie

Hipoxia celulară

Rezistenţă vasculară sistemică scăzută, radicali toxici de oxigen

Acidoză lactică ► Moarte

Disfuncţie multiorganică

(miocardic, pulmonar, renal, hepatic)

FIGURA 4—11 Secvenţa patogenă a evenimentelor în şoc septic. Activarea macrofagelor de către endotoxină şi alte proteine duce la eliberarea de mediatori inflamatori şi la modularea imunităţii, ducând la deteriorarea ţesutului gazdă şi, în unele cazuri, la moarte. (Redesenat şi modificat, cu permisiunea, din Horn DL şi colab. Care sunt componentele microbiene implicate în patogeneza sepsisului? Clin Infect Dis. 2000;31:852.)

Alterări hemodinamice

Toate formele de şoc au ca rezultat perfuzia tisulară inadecvată şi disfuncţia ulterioară a celulelor şi moartea (vezi capitolul 11). În formele neinfecţioase (cum ar fi şocul cardiogen şi şocul hipovolemic), rezistenţa vasculară sistemică este crescută ca mecanism compensator pentru menţinerea tensiunii arteriale. În ţesuturile hipoperfuzate, există o extracţie îmbunătăţită a oxigenului din globulele roşii circulante, ceea ce duce la scăderea oxigenării arterei pulmonare. În schimb, vasodilataţia duce la hipotensiune arterială şi hipoperfuzie în şoc septic. Aceasta este o consecinţă neintenţionată a mediatorilor vasoactivi, cum ar fi oxidul nitric, care este eliberat din celulele endoteliale ca răspuns la endotoxina bacteriană. Hipovolemia rezultă din dilatarea arterială şi venoasă inadecvată şi scurgerea plasmei în spaţiul extravascular ca urmare a creşterii permeabilităţii endoteliale. Chiar şi cu resuscitarea cu fluide, rezistenţa vasculară sistemică rămâne scăzută, în ciuda creşterii compensatorii a debitului cardiac. Extracţia ineficientă a oxigenului şi hipoperfuzia tisulară au ca rezultat un conţinut crescut de oxigen în artera pulmonară.

O stare circulatorie hiperdinamică, descrisă ca şoc distributiv pentru a sublinia distribuţia necorespunzătoare a fluxului sanguin către diferite ţesuturi, este constatarea hemodinamică comună în sepsis. Şocul distributiv se caracterizează printr-o pierdere a mecanismelor normale de autoreglare vasculară, producând dezechilibre ale fluxului sanguin cu şunturi regionale şi hipoperfuzie relativă a unor organe. Studiile pe animale au documentat modificări previzibile ale fluxului sanguin al organelor, cu o reducere marcată a fluxului sanguin către stomac, duoden, intestin subţire şi pancreas; o reducere moderată a fluxului de sânge către miocard şi muşchii scheletici; şi conservarea relativă a perfuziei la rinichi şi SNC.

Depresia miocardică este o constatare frecventă în şocul septic precoce. Iniţial, pacienţii au presiuni scăzute de umplere cardiacă şi debit cardiac scăzut, secundar depleţiei de volum rezultată din vasodilataţie. După înlocuirea lichidului, debitul cardiac este normal sau crescut, dar funcţia ventriculară este anormală. De la 24 până la 48 de ore după debutul sepsisului, fracţiile de ejecţie ale ventriculului stâng şi drept sunt reduse, iar volumele telediastolice şi telesistolice sunt crescute. Această depresie miocardică a fost atribuită efectelor toxice directe ale oxidului nitric, TNF-a şi IL-1. Fracţia de ejecţie redusă şi depresia miocardică consecventă sunt reversibile la pacienţii care supravieţuiesc perioadei iniţiale de şoc septic.

Disfuncţie vasculară şi multiorganică

Majoritatea pacienţilor care mor din cauza şocului septic au fie hipotensiune arterială refractară, fie insuficienţă multiorganică. Hipotensiunea refractară poate apărea din două mecanisme. În primul rând, unii pacienţi nu pot susţine un debit cardiac ridicat ca răspuns la starea septică şi dezvoltă insuficienţă cardiacă progresivă cu debit mare. În al doilea rând, insuficienţa circulatorie poate fi asociată cu vasodilataţie severă şi hipotensiune arterială refractară la resuscitarea cu lichid intravenos şi terapia vasopresoare.

Dezvoltarea insuficienţei multiorgane reprezintă faza terminală a unui proces hipermetabolic care începe în fazele iniţiale ale şocului. Insuficienţa de organ rezultă din leziuni microvasculare induse de răspunsurile inflamatorii locale şi sistemice la infecţie. Distribuţia necorespunzătoare a fluxului sanguin este accentuată de afectarea deformabilităţii eritrocitelor, cu obstrucţie microvasculară. Sepsisul este asociat cu o scădere a numărului de capilare funcţionale, ceea ce determină incapacitatea de a extrage oxigenul la maximum. Agregarea neutrofilelor şi a trombocitelor poate reduce, de asemenea, fluxul sanguin. Demarginarea neutrofilelor de endoteliul vascular are ca rezultat o eliberare suplimentară de mediatori inflamatori şi migrarea ulterioară a neutrofilelor în ţesuturi. Componentele sistemului complement sunt activate, atrăgând mai multe neutrofile şi eliberând substanţe active local, cum ar fi prostaglandine şi leucotriene. Rezultatul net al tuturor acestor modificări este colapsul microvascular şi, în cele din urmă, insuficienţa de organ.

Rezultatul sepsisului depinde de numărul de organe care eşuează: mortalitatea în rândul pacienţilor cu insuficienţă multiorganică (trei sau mai multe sisteme de organe) este în medie de 70%. Insuficienţa respiratorie se dezvoltă la 18% dintre pacienţii cu sepsis. La capătul cel mai sever al spectrului se află sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), caracterizat prin leziuni endoteliale în microvasculatura pulmonară. Leziunea perturbă fluxul sanguin capilar şi creşte permeabilitatea endotelială conducând la edem pulmonar noncardiogen, scăderea complianţei pulmonare şi hipoxie refractară. Insuficienţa renală, observată în 15% din cazuri, este de obicei un proces multifactorial, cu leziuni aditive din şuntarea intrarenală, hipoperfuzie renală şi administrarea de agenţi nefrotoxici (antibiotice şi colorant imagistic radiologic). Alte organe afectate de sepsis includ SNC (mentatie alterata, coma) si sangele (coagulare intravasculara diseminata).

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale sepsisului includ cele legate de răspunsul sistemic la infecţii (tahicardie, tahipnee, modificări ale temperaturii şi numărului de leucocite) şi cele legate de disfuncţia sistemului de organe specifice (anomalii cardiovasculare, respiratorii, renale, hepatice şi hematologice).

Sepsisul începe uneori cu indicii foarte subtile care pot fi uşor confundate cu boli mai frecvente şi mai puţin grave. Conştientizarea acestor semne timpurii de sepsis poate duce la recunoaşterea şi intervenţia timpurie. Ghidurile clinice subliniază utilizarea unei abordări sistematice pentru recunoaşterea şi tratamentul precoce al sepsisului. Răspunsurile iniţiale ar trebui să includă obţinerea de culturi de sânge şi alte fluide corporale, administrarea

empirică de antibiotice cu spectru larg, determinarea lactatului seric ca marker al hipoperfuziei şi utilizarea fluidelor intravenoase şi a terapiei vasopresoare pentru pacienţii cu hipotensiune arterială susţinută.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este rata mortalităţii de sepsis şi şoc septic în Statele Unite?

Ce factori contribuie la sepsisul asociat spitalelor?

Care organisme sunt cel mai frecvent asociate cu sepsis?

Care este rolul sistemului imunitar al gazdei în patogeneza sepsisului?

Ce activează răspunsul imun?

Care sunt unele caracteristici hemodinamice distinctive ale şocului septic faţă de sindroamele şocului neinfecţios?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 746-49 pentru răspunsuri)

CAZUL 13

Un bărbat în vârstă de 55 de ani care a emigrat recent din China se prezintă la urgenţă cu febră. El afirmă că a avut febră recurentă în ultimele 3 săptămâni, asociată cu frisoane, transpiraţii nocturne şi stare de rău. Astăzi a dezvoltat noi leziuni dureroase pe degetele sale, făcându-l să vină la serviciul de urgenţă. Istoricul său medical este remarcabil pentru că „a fost foarte bolnav în copilărie după o durere în gât". Recent i-au fost extraşi mai mulţi dinţi pentru carii dentare severe. Nu ia medicamente. La examenul fizic, are febră de 38,5°C, tensiune arterială de 120/80 mm Hg, frecvenţă cardiacă de 108 bpm şi frecvenţă respiratorie de 16/min, cu o saturaţie de oxigen de 97% la aerul camerei. Examenul cutanat este remarcabil pentru nodulii dureroşi de pe pernuţele mai multor degete de la mâini şi de la picioare. Are multiple hemoragii în aşchii în paturile unghiilor şi macule hemoragice nedureroase pe palmele mâinilor. Examenul oftalmoscopic este remarcabil pentru hemoragiile retiniene. Examenul toracic este clar la auscultatie si percutie. Examenul cardiac se remarcă printr-un suflu holosistolic de gradul 3/6 auzit cel mai puternic la marginea sternală inferioară stângă, cu radiaţii la axilă. Examinările abdominale şi ale spatelui sunt neremarcabile.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Care sunt câţiva factori predispozanţi comuni la această boală? Care este cel mai probabil la acest pacient?

Ce agenţi infecţioşi sunt cel mai probabil implicaţi?

Cum se numesc diferitele leziuni găsite pe mâinile şi picioarele acestui bărbat? Care este mecanismul patogenetic responsabil de formarea lor?

Care sunt alte câteva manifestări clinice comune ale acestei boli? Care sunt cele mai frecvente cauze de deces în această boală? Care sunt factorii care predică un rezultat fatal?

De ce tratamentul endocarditei necesită cursuri prelungite de antibiotice pentru a reuşi?

CAZUL 14

Un tanar de 25 de ani se prezinta la urgente cu febra si in stare confuza, irationala. El este însoţit de soţia sa, care oferă istoria. Ea afirmă că s-a simţit bine până acum aproximativ o săptămână, când a dezvoltat simptome de infecţie a căilor respiratorii superioare care se ameliorează lent. În dimineaţa internării, s-a plâns de cefalee severă progresivă şi greaţă. A vărsat o dată. El a devenit progresiv letargic pe măsură ce ziua a trecut, iar ea l-a adus la spital. Nu are alte probleme medicale şi nu ia medicamente.

La examinare, este febril până la 39°C, cu o tensiune arterială de 95/60 mm Hg, ritm cardiac de 100 bpm şi ritm respirator de 18/min. Este letargic şi confuz, întins cu mâna peste ochi. Examenul funduscopic nu evidenţiază edem papilar. Gâtul este rigid, cu semn Brudzinski pozitiv. Examenele inimii, plămânilor şi abdominale sunt neremarcabile. Examenul neurologic este limitat de incapacitatea pacientului de a coopera, dar pare a fi nefocal. Semnul Kernig (rezistenţa la extensia pasivă a piciorului flectat cu pacientul în decubit dorsal) este negativ.

Întrebări

Ce diagnostic infectios este sugerat? Care sunt cei mai probabili agenţi etiologici la acest pacient? Ce ar fi ele dacă ar fi un nou-născut? Dacă ar fi copil?

Care este secvenţa patofiziologică a evenimentelor în dezvoltarea acestei boli? Ce caracteristici ale agenţilor patogeni implicaţi facilitează capacitatea acestora de a produce această boală?

Care sunt cauzele posibile ale edemului cerebral la acest pacient?

Ce teste ar trebui efectuate pentru a confirma diagnosticul? Ce tipuri de tratamente ar trebui începute sau luate în considerare? De ce?

CAZUL 15

Un bărbat în vârstă de 68 de ani se prezintă la secţia de urgenţă a spitalului cu febră acută şi tuse persistentă. El a avut tuse producătoare de spută verde timp de 3 zile, asociată cu dificultăţi de respiraţie, dureri toracice pleuritice pe partea stângă, febră, frisoane şi transpiraţii nocturne. Istoricul său medical este remarcabil pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), care necesită utilizarea intermitentă a glucocorticoizilor orali.

Medicamentele sale includ albuterol, bromură de ipratropiu şi inhalatoare cu corticosteroizi. Pacientul locuieşte acasă şi este activ. La examinare, este febril până la 38°C, cu o tensiune arterială de 110/50 mm Hg, ritm cardiac de 98 bpm şi ritm respirator de 20/min. Saturaţia de oxigen este de 92% în aerul din cameră. Este un bărbat slab, cu detresă respiratorie moderată, care vorbeşte în propoziţii de trei sau patru cuvinte. Examenul pulmonar este remarcabil pentru erupţii la baza plămânului stâng şi axila stângă şi respiraţii şuierătoare difuze. Restul examinării este neremarcabil. Filmul cu raze X toracice dezvăluie lobul inferior stâng şi infiltrate lingulare. Se pune diagnosticul de pneumonie, iar pacientul este internat la spital pentru administrare de antibiotice intravenos.

Întrebări

Pe baza stării de bază a acestui pacient şi a severităţii bolii, care sunt agenţii patogeni probabili implicaţi în acest caz? Cum s-ar schimba diferenţa dvs. dacă ar avea nevoie de internare la UTI?

Care sunt mecanismele prin care agenţii patogeni ajung în plămâni?

Care sunt apărările normale ale gazdei împotriva pneumoniei?

Care sunt câţiva factori de risc comuni ai gazdei pentru pneumonie? Care sunt mecanismele patogenetice prin care cresc riscul de pneumonie? Care dintre aceşti factori de risc sunt prezenţi la acest pacient?

CAZUL 16

O tânără de 21 de ani se prezintă cu o plângere de diaree. S-a întors din Mexic cu o zi înainte de vizita. Cu o zi înainte, a avut un debut acut de diaree apoasă abundentă. Ea neagă sânge sau mucus în scaune. Nu a avut febră asociată, frisoane, greaţă sau vărsături. Nu are alte probleme medicale şi nu ia medicamente. Examenul este remarcabil pentru sensibilitatea abdominală difuză, uşoară la palpare, fără sensibilitate de protecţie sau de rebound. Scaunul este guaiac negativ. Se suspectează diaree infecţioasă.

Întrebări

Care sunt diferitele moduri de răspândire a diareei infecţioase? Daţi un exemplu pentru fiecare.

Care este locul probabil al infecţiei în acest caz? De ce?

Care este cel mai probabil agent patogen în acest caz? Care este mecanismul patogenetic prin care provoacă diaree?

CAZUL 17

O femeie de 65 de ani este internată la spital cu pneumonie comunitară. Este tratată cu antibiotice intravenos şi i se administrează oxigen prin canulă nazală. Un cateter Foley este plasat în vezică. În a treia zi de spital, ea este trecută la antibiotice orale în aşteptarea

externarii. În seara zilei 3 de spital, ea dezvoltă febră şi tahicardie. Se comandă culturi de sânge şi urină. În dimineaţa următoare, este letargică şi greu de trezit. Temperatura ei este de 35°C, tensiunea arterială este de 85/40 mm Hg, ritmul cardiac este de 110 bpm, iar ritmul respirator este de 20/min. Saturaţia de oxigen este de 94% în aerul din cameră. Examinările capului şi gâtului sunt neremarcabile. Examenul pulmonar este neschimbat de la internare, cu rale în baza stângă. Examenul cardiac este remarcabil pentru un ritm rapid, dar regulat, fără murmur, galop sau frecări. Examenul abdominal este normal. Extremităţile sunt calde. Examenul neurologic este nefocal. Pacientul este transferat la UTI pentru gestionarea presupusei sepsis şi i se administrează fluide intravenoase şi antibiotice. Culturile de sânge şi urină sunt pozitive pentru bastonaşe gram-negative.

Întrebări

Ce factori contribuie la sepsisul asociat spitalelor?

Prin ce mecanism tijele gram-negative duc la sepsis? Ce rol joacă răspunsul imun în patogeneza sepsisului?

Descrieţi modificările hemodinamice care duc la şoc septic.

Prin ce mecanisme are ca rezultat sepsisul la insuficienţă multiorganică?

Ce factori prezic un rezultat slab la pacienţii cu sepsis?

REFERINȚE

General

Ahlers LR şi colab. Sensarea acidului nucleic şi imunitatea înnăscută: căile de semnalizare care controlează virusul

patogeneza si autoimunitatea. Curr Clin Microbiol Rep. 2016 Sep;3(3):132-41. [PMID: 27857881] Kumar S şi colab. Recunoaşterea infecţiei bacteriene de către senzorii imunitari înnăscuţi. Crit Rev Microbiol. 2013

Aug;39(3):229-46. [PMID: 22866947]

Lewis LA şi colab. Boala meningococică şi sistemul complementului. Virulenţă. 2014 ianuarie 1;5(1):98-126. [PMID: 24104403]

Lynch SV şi colab. Microbiomul intestinal uman în sănătate şi boală. N Engl J Med. 2016 Dec 15:375(24):2369-79. [PMID: 27974040]

Theriot CM şi colab. Interacţiuni între microbiomul gastrointestinal şi Clostridium difficile. Ann Rev Microbiol. 2015;69:445-61. [PMID: 26488281]

Yim JJ şi colab. Susceptibilitatea genetică la tuberculoză. Respirologie. 2010 februarie;15(2):241-56. [PMID:

20199642]

Endocardita infectioasa

Ambrosioni J et al; Clinica Spitalului Investigatori Endocardita Infecţioasă. Epidemiologia în schimbare a endocarditei infecţioase în secolul XXI. Curr Infect Dis Rep. 2017 mai;19(5):21. [PMID: 28401448]

Baddour LM şi colab; Asociaţia Americană a Inimii Comitetul pentru febră reumatică, endocardită şi boala Kawasaki al Consiliului pentru bolile cardiovasculare la tineri, Consiliul pentru cardiologie clinică, Consiliul pentru chirurgie cardiovasculară şi anestezie şi Consiliul pentru accident vascular cerebral. Endocardita infecţioasă la adulţi: diagnostic, terapie antimicrobiană şi gestionarea complicaţiilor: o declaraţie ştiinţifică pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la American Heart Association. Circulaţie. 2015 Oct 13;132(15):1435-86. [PMID: 26373316]

Cahill TJ şi colab. Endocardita infecţioasă. Lancet. 27 februarie 2016;387(10021):882-93. [PMID: 26341945]

Cresti A et al. Tendințe epidemiologice și de mortalitate în endocardita infecțioasă, un studiu prospectiv de 17 ani pe populație. Cardiovasc Diagn Ther. 7 februarie 2017;7(1):27-35. [PMID: 28164010]

Meningita

Castelblanco RL şi colab. Epidemiologia meningitei bacteriene în SUA din 1997 până în 2010: un studiu observaţional bazat pe populaţie. Lancet Infect Dis. 2014 septembrie;14(9):813-9. [PMID: 25104307]

Klein RS şi colab. Imunitatea protectoare şi patologică în timpul infecţiilor sistemului nervos central. Imunitate. 20 iunie 2017;46(6):891-909. [PMID: 28636958]

McGill F şi colab. Meningita bacteriana acuta la adulti. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3036-47. [PMID: 27265346]

van Ettekoven CN şi colab. Actualizare privind meningita bacteriană dobândită în comunitate: îndrumări şi provocări. Clin Microbiol Infect. 2017 Sep;23(9):601-6. [PMID: 28478238]

Pneumonie

Jain S şi colab; Echipa de studiu CDC EPIC. Pneumonie comunitară care necesită spitalizare. N Engl J Med. 30 iulie 2015;373(5):415-27. [PMID: 26172429]

Mandell LA şi colab. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society ghiduri de consens privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44(Suppl 2):S27-72. [PMID: 17278083]

Centrul Naţional de Statistică în Sănătate. Sănătate, Statele Unite, 2014: cu o caracteristică specială pentru adulţii în vârstă de 55 de ani

64. 2015 mai. Hyattsville, MD. Raport nr. 2015-1232. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086064.

Prina E şi colab. Pneumonie comunitară. Lancet. 12 septembrie 2015;386(9998):1097-108. [PMID: 26277247]

Quinton LJ şi colab. Dinamica apărării pulmonare în pneumonie: rezistenţă, rezilienţă şi remodelare. Annu Rev Physiol. 2015;77:407-30. [PMID: 25148693]

Diareea infectioasa

Bresee JS şi colab. Etiologia gastroenteritei acute severe în rândul adulţilor care vizitează secţiile de urgenţă din Statele Unite. J Infect Dis. 2012 mai 1:205(9):1374-81. [PMID: 22454468]

Clements A şi colab. Strategii de infectare cu Escherichia coli enteric patogen. Microbii intestinali. 2012 Mar- Apr;3(2):71-87. [PMID: 22555463]

Dupont HL. Diareea infecţioasă acută la adulţii imunocompetenţi. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1532-40. [PMID: 24738670]

Giddings SL şi colab. Diareea calatorului. Med Clin North Am. 2016 Mar;100(2):317-30. [PMID: 26900116]

Sepsis, sindrom septic şi şoc septic

Angus DC şi colab. Epidemiologia sepsisului sever în Statele Unite: analiza incidenţei, rezultatului şi costurile asociate ale îngrijirii. Crit Care Med. 2001 iulie:29(7):1303-10. [PMID: 11445675]

Hotchkiss RS şi colab. Imunosupresia în sepsis: o nouă înţelegere a tulburării şi o nouă abordare terapeutică. Lancet Infect Dis. 2013 Mar;13(3):260-8. [PMID: 23427891]

Rhodes A şi colab. Campania de supravieţuire a sepsisului: ghiduri internaţionale pentru managementul sepsisului şi şocului septic: 2016. Terapie intensivă Med. 2017 Mar:43(3):304-77. [PMID: 28101605]

Singer M şi colab. A treia definiţie internaţională de consens pentru sepsis şi şoc septic (Sepsis-3). JAMA. 23 februarie 2016;315(8):801-10. [PMID: 26903338]

CAPITOL

5

Neoplazie

Mark M. Moasser, MD, & Weiyun Z. Ai, PhD, MD

Creşterea şi maturarea celulelor sunt evenimente normale în dezvoltarea organelor în timpul embriogenezei, creşterii şi reparării ţesuturilor şi în remodelare după leziune. Reglarea dezordonată a acestor procese poate duce la pierderea controlului asupra creşterii celulelor, diferenţierii şi închiderii spaţiale. Neoplazia umană reprezintă colectiv un spectru de boli caracterizate prin creşterea anormală a celulelor, pierderea homeostaziei tisulare şi arhitectura distorsionată. O astfel de creştere nouă se numeşte neoplasm sau tumoră şi poate fi uneori un proces proliferativ limitat la un anumit loc de ţesut, cu manifestări sistemice reduse şi fără ameninţare pentru starea generală de sănătate. Termenul „benign" este adesea folosit pentru a descrie astfel de tumori cu impact redus, care includ multe excrescenţe comune, cum ar fi nevi dermici, veruci şi fibroame uterine. Termenul „cancer" sau „tumoare malignă" este folosit pentru a descrie o formă mai avansată de neoplazie care implică invazia şi distrugerea ţesuturilor şi defineşte un proces biologic progresiv progresiv care poate culmina cu o boală sistemică şi moartea gazdei. Procesul de tumorigeneză implică o serie de evenimente stocastice într-un context proliferativ care pot genera o diversitate nelimitată în atributele moleculare şi fenotipice ale celulelor tumorale, atât în rândul indivizilor afectaţi, cât şi în cadrul unui singur individ afectat. Schemele de clasificare au fost concepute pentru a oferi un cadru pentru a reduce această complexitate şi a capta multe dintre atributele comune ale cancerelor, care se bazează în mare parte pe tipul de ţesut şi organul de origine. Fiecare tip de cancer poate prezenta o diversitate de comportamente biologice în rândul diferiţilor pacienţi, iar atributele moleculare sau histologice sunt utilizate pentru a sub-clasifica în continuare cancerele şi pentru a identifica modele de comportament.

Recunoaşterea malignităţii manifeste prin simptome sau rezultatele examenului fizic defineşte faza clinică a bolii. Faza clinică este precedată de o fază preclinică, care este de obicei necunoscută pacientului, dar poate fi identificată uneori prin intervenţii de screening. Semnele preclinice şi potenţialii precursori ai cancerului de colon şi ai cancerului de sân pot consta în polipi la nivelul colonului şi, respectiv, anomalii proliferative ale sânului. Astfel de leziuni precursoare adăpostesc de obicei anomalii genetice moleculare şi prezintă caracteristici ale proliferării celulare anormale fără a demonstra invazivitatea şi pot preceda dezvoltarea unui cancer invaziv cu luni până la ani; sau este posibil să nu progreseze la un cancer invaziv în timpul vieţii individului. Mai frecvent, faza preclinica trece nedetectată până când este prezent un cancer invaziv, ocazional cu metastaze regionale sau la distanţă. Înţelegerea noastră a fiziopatologiei diferitelor neoplasme se bazează pe observaţiile clinice şi patologice ale unor serii mari de pacienţi, împreună cu o înţelegere mai recentă a bazelor celulare şi moleculare ale acestor tulburări.

BAZELE CELULARE ŞI MOLECULARE ALE NEOPLAZIEI

Neoplazia este rezultatul modificărilor treptate ale funcţiei celulare. Aceste modificări fenotipice produc modificări morfologice care sunt uşor evidente prin microscopie şi pot precede dezvoltarea tumorii cu mulţi ani. Anomaliile morfologice pot include mărirea celulei, numită hipertrofie celulară, care reflectă prea multă sinteza de proteine şi

membrane. Poate include aglomerarea din cauza diviziunii celulare prea mari, numită hiperplazie celulară. Poate include displazia celulară, care reflectă o revenire la o celulă mai imatură fără o identitate angajată. Poate include metaplazia, care reflectă reprogramarea anormală a celulelor pentru a apărea și a funcționa ca o celulă de alt tip. Astfel de modificări în comportamentul și funcția celulei sunt rezultatul anomaliilor moleculare care implică semnalizarea celulară care pot apărea din cauza defectelor în execuția instrucțiunilor codificate în genomul celular. Dintre aceste diferite tipuri de anomalii, anomaliile proliferative sunt forțele primare care stau la baza naturii progresive a multor forme de neoplazie care pot duce în cele din urmă la creșterea necontrolată, invazia și metastaze, care sunt semnele distinctive ale cancerului.

La baza patofiziologiei neoplaziei se află modificări ale genomului celular care stau la baza tuturor aberațiilor celulare și biochimice responsabile pentru fenotipul malign. În timp ce procesul de replicare a ADN-ului este conceput pentru a se asigura că toate celulele corpului uman mențin o copie exactă a genomului uman, acest proces este în cele din urmă imperfect. Odată cu trecerea timpului și odată cu apariția stocastică a erorilor în replicarea ADN-ului, accelerate de expunerea la agenții cancerigeni din mediu, celulele din diferite țesuturi ale corpului dobândesc mutații în genomul lor. Numărul de astfel de mutații în diferite țesuturi crește odată cu vârsta. Unele mutații nu au consecințe fenotipice asupra celulelor, altele pot induce modificări care duc la moartea celulelor, altele pot induce displazie sau metaplazie celulară, iar altele pot induce modificări care duc la creșterea proliferării. Fenotipul proliferativ transmite genomul mutant la mai multe celule, începând un proces de auto-perpetuare. Celulele care au dobândit un avantaj de creștere datorită mutației ADN pot repopula țesutul în timp, iar mutații suplimentare ADN pot selecta încă o altă populație de celule în cadrul acestei populații cu rate de creștere și mai mari. Ciclurile repetate de selecție clonală și subclonală, numite evoluție clonală, pot duce în cele din urmă la o clonă celulară cu un model de creștere care sfidează arhitectura normală a țesuturilor și apare ca o excrescență sau o nouă creștere în secțiuni microscopice, numită de obicei neoplasm sau tumoră (Figura 5-1). Prin urmare, acest proces de nouă creștere, numit neoplazie, este de fapt precedat de un proces de ani de zile de evoluție moleculară la nivelul ADN-ului celular, care nu este evident la microscopie. Un țesut microscopic cu aspect normal care poartă o proporție mare de celule cu mutații genetice este uneori menționat ca având un defect al câmpului genetic și este considerat a avea un risc ridicat pentru dezvoltarea viitoare a cancerului. Odată cu creșterea în vârstă, biopsiile multor țesuturi normale la oameni sănătoși confirmă prezența mutațiilor în creștere în ADN-ul celular. Din acest motiv, este, în general, corect să se considere cancerul la adulți ca o boală a îmbătrânirii. Fiziopatologia cancerului infantil nu este la fel de bine înțeleasă și poate fi diferită de cea a cancerului la adulți. Cancerul infantil poate fi punctul final al unei serii de modificări genetice moleculare care au început foarte devreme cu erori în timpul procesului de dezvoltare extrem de proliferativ care începe în uter.

FIGURA 5-1 Reprezentare schematică a evoluției clonale a cancerului. Mutațiile apar stocastic în țesut. În timp ce multe sunt nesemnificative, unele pot contribui la un fenotip proliferativ care se poate extinde pentru a forma o subclonă. Mutațiile suplimentare din cadrul acestei subclone pot conferi un potențial proliferativ mai mare, iar ciclurile secvențiale ale unor astfel de mutații care promovează creșterea pot în cele din urmă să repopuleze țesutul, creând un defect de câmp genetic într-un țesut cu aspect normal. În cele din urmă, mutațiile care promovează creșterea continuă dincolo de limitele tisulare pot duce la formarea unei tumori cu consecințe morfologice și clinice.

Pe lângă modificările genetice care implică secvența de acid nucleic a genomului celular, modificările epigenetice sunt, de asemenea, observate frecvent în neoplazie și contribuie la fenotipul malign. Fenomenele epigenetice implică modificări chimice ale complexului ADN/proteină fără modificări ale secvenței genetice. Un număr tot mai mare de modificări genetice, epigenetice și proteomice sunt catalogate din studiul celulelor canceroase, atât in vivo, de la tumorile primare ale pacienților, cât și in vitro, din linii de celule canceroase stabilite crescute în cultura de țesut. Unele dintre aceste modificări sunt specifice unui anumit tip de tumoră, în timp ce altele sunt observate mai general în diferite tipuri de tumori. În anumite tipuri de cancer, o anumită alterare genetică este legată etiologic de acel tip de cancer și este patognomonică a acestuia. Poate juca un rol semnificativ ca marker molecular al acelei boli și ca țintă pentru dezvoltarea medicamentelor. Cu toate acestea, cele mai multe tipuri de cancer nu au caracteristici moleculare unificatoare. Deși multe dintre cele mai frecvente tipuri de cancer sunt clasificate în funcție de locul lor de organ primar, cum ar fi sânul sau prostata, un sistem de clasificare bazat pe organe dezmintă natura eterogenă a cancerelor; astfel, în realitate, ceea ce se numește în prezent „cancer de sân" este de fapt o constelație de multe boli cu diverse caracteristici moleculare și fenotipice. Progresele tehnologice în analiza de mare performanță a întregului genom celular și a profilurilor totale de transcripție a genelor celulare au permis caracterizarea tumorilor prin analize aprofundate ale caracteristicilor lor genetice (ADN) și transcriptomice (ARN) (transcriptomul fiind suma tuturor transcriptelor de ARN din cancer). Astfel de semnături moleculare oferă informații clinice predictive și prognostice importante, superioare celor oferite de caracterizarea histologică simplă. Tehnologiile care stau la baza analizei moleculare a tumorilor evoluează rapid, atât în profunzimea și amploarea analizei, cât și în costul și viteza lor. Zeci de mii de tipuri diferite de cancer au fost supuse unor analize genomice și transcriptomice aprofundate, iar producția de date se extinde exponențial, creând provocări considerabile în depunerea, organizarea, partajarea și extragerea în masă a datelor. Reconcilierea datelor în masă rezultate din analizele cancerelor umane este una dintre principalele provocări în ceea ce se numește Era Big Data. Au fost dezvoltate numeroase depozite cu portaluri construite pentru a permite entităților academice și comerciale să extragă aceste seturi masive de date. Unele dintre bazele de date comune sunt enumerate în Tabelul 5-1. Deși profilarea moleculară a cancerelor a condus deja la noi sisteme de clasificare pentru mai multe tipuri de cancer, acestea pot deveni în curând

redundante în favoarea unei caracterizări complete individualizate a tumorii moleculare pentru fiecare tumoră a pacientului în timp real. Multe instituţii academice şi entităţi comerciale încep să dezvolte capacităţile de a oferi o astfel de caracterizare individuală a tumorii în timp real.

TABELUL 5—1 Exemple de depozite de date privind mutaţiile cancerului în masă

Deşi caracteristicile fenotipice progresive ale neoplaziei rezultă predominant prin modificări moleculare secvenţiale şi funcţia anormală a celulelor tumorale în proliferare, acum este clar că, la un anumit nivel, funcţia anormală a celulelor stromale gazdă este implicată fundamental în progresia tumorală continuă. Aceste celule includ celule ale ţesutului conjunctiv, celule ale compartimentului hematopoietic şi ale măduvei osoase, celule ale sistemului imunitar şi celule ale ţesutului adipos. De asemenea, sunt implicaţi diverşi factori de creştere juxtacrini şi paracrini secretaţi, proteine matricei şi alţi factori solubili în micromediul tumoral. Anomaliile celulelor stromale pot fi neproliferative, cum ar fi secreţia de factori de creştere necesari, sau proliferative, cum ar fi extinderea reţelei de vase de sânge pentru a sprijini creşterea tumorilor în creştere sau extinderea compartimentului matricei extracelulare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este faza preclinica a cancerului?

Ce cauzează mutaţii în genom?

Ce este un defect de câmp genetic?

Care este sursa datelor în masă despre cancerele umane?

MODIFICĂRI GENETICE ŞI EPIGINETICE ÎN NEOPLAZIE

Menţinerea integrităţii genomice este o sarcină celulară fundamentală. Un aparat celular complex serveşte pentru a recunoaşte leziunile sau erorile ADN în replicarea ADN-ului şi pentru a le corecta, pentru a activa punctele de control pentru a opri replicarea ulterioară a celulelor în timp ce au loc măsuri corective sau pentru a semnala moartea celulelor suicidare (apoptoză) dacă reparaţiile nu pot fi făcute. Aceste mecanisme, deşi extrem de competente, sunt în cele din urmă imperfecte, iar erorile necorectate duc la achiziţionarea şi acumularea de mutaţii în ADN-ul genomic în multe celule din corpul uman. Acumularea unor astfel de mutaţii este supusă multor influenţe, inclusiv factori genetici ereditari, factori de mediu şi factori stocastici. Defectele moştenite în chiar genele implicate în maşinile care protejează genomul pot creşte foarte mult rata spontană la care apar mutaţiile genomice sau modificările structurale, accelerând acumularea de mutaţii. Expunerea la factorii de mediu ai radiaţiilor ionizante şi ai agenţilor cancerigeni chimici poate iniţia sau accelera

acumularea de mutaţii genomice. Mutaţiile genetice moştenite de la părinţi care sunt prezente în toate celulele corpului se numesc mutaţii ale liniei germinale; mutaţiile genetice dobândite în timpul vieţii în anumite celule se numesc mutaţii somatice. Frecvenţa mutaţiilor somatice în celulele tumorale, denumită sarcina mutaţională, variază foarte mult între diferitele tipuri de cancer. Povara mutaţională relativă a multor tipuri de cancer este prezentată în Figura 5-2.

FIGURA 5-2 Povara medie de mutaţii pentru multe tipuri diferite de cancer este prezentată pentru comparaţie.

Melanoamele, cancerele pulmonare şi orofaringiene şi cancerele tractului gastrointestinal (GI) au cea mai mare povară mutaţională dintre toate tipurile de cancer. Acest lucru se datorează expunerii directe a acestor ţesuturi la mediul exterior şi expunerii la injurii mutagene, cum ar fi lumina ultravioletă (UV) (piele), agenţi cancerigeni inhalaţi (plămâni şi orofaringe) şi agenţi cancerigeni ingeraţi şi produse ale florei bacteriene endogene (tractul gastrointestinal). Cancerele ţesuturilor şi organelor mezenchimale fără expunere directă la mediu au sarcini mutaţionale mai mici. Tipuri specifice de mutaţii ADN (modificări specifice de nucleotide) sunt legate de insulte specifice mediului, iar astfel de amprente de mediu sunt evidente în genomul tumoral modificat. De exemplu, melanoamele pielii au un număr mare de tipuri specifice de mutaţii induse de obicei de lumina UV. Cancerele de orofaringe şi plămâni au un număr mare de mutaţii induse de obicei de agenţii cancerigeni din tutun. Unele tipuri de mutaţii se datorează hiperactivităţii familiei de enzime APOBEC (ABOBEC fiind un acronim pentru „apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like") şi reprezintă probabil daune colaterale de la aceste enzime ale sistemului imunitar înnăscut, ale căror funcţii mutagene sunt destinate infectarii viruşilor. Alte tipuri de mutaţii sunt rezultatul unor erori spontane care apar în toate celulele normale şi care se acumulează odată cu înaintarea în vârstă. Mutaţia în ADN poate apărea în diferite moduri. Poate fi o schimbare într-o singură bază sau în două baze, poate fi o ştergere a uneia sau a câteva baze, sau poate fi inserarea unor baze suplimentare. Alterările genomului pot apărea, de asemenea, în moduri mai mari, cu segmente de ADN la fel de mari ca kilobazele sau megabazele şterse în întregime din genom sau, alternativ, recopiate de multe ori (aşa-numita amplificare).

Defecte ale secvenţei ADN

ADN-ul poate suferi multe tipuri de daune, inclusiv modificări chimice sau ruperi, fie la o singură catenă, fie la ambele catene. Celulele sunt dotate cu un repertoriu de mecanisme de reparare a ADN-ului, fiecare proiectat pentru un anumit tip de deteriorare, pentru a repara şi a restabili secvenţa de nucleotide a ADN-ului. Funcţionarea defectuoasă a unuia sau mai multor dintre aceste mecanisme de reparare a ADN-ului este unul dintre caracteristicile fundamentale ale cancerului şi este adesea un eveniment precoce în tumorigeneză.

Repararea defectuoasă a ADN-ului duce la acumularea mult mai rapidă de defecte genetice, oferind o diversitate genetică care propulsează un proces de selecţie care duce la o proliferare a celulelor tumorale cu supravieţuire mai bună, rate proliferative mai mari şi fenotipuri mai invazive şi metastatice. Mecanismele majore de reparare a ADN-ului implicate în tumorigeneză sunt rezumate în Tabelul 5-2 şi discutate mai jos.

TABELUL 5—2 Mecanisme de reparare a ADN-ului şi patogeneza cancerului.

Nucleotidele din ADN-ul genomului pot fi modificate chimic de agenţi cancerigeni exogeni sau endogeni, radiaţii, lumină UV şi alţi mutageni. Defectele cu o singură catenă sunt de obicei reparate prin mecanismele de reparare prin excizie de nucleotide (NER) şi reparare prin excizie de bază (BER). BER repară de obicei leziunile voluminoase de ADN cauzate de oxidare, alchilare sau dezaminare, în timp ce NER repară de obicei leziunile nevolume, cum ar fi dimerii de timidină cauzate de lumina UV. Pierderea genelor implicate în aceste căi creşte rata de mutaţie a genomului şi, dacă este defectă în linia germinativă, poate creşte riscul de cancer. În special, defectele liniei germinale în multe dintre genele implicate în NER conduc la sindromul clinic de xeroderma pigmentosum. Persoanele afectate sunt intolerante la lumina soarelui si au un risc de 1000 de ori mai mare de a dezvolta cancer de piele indus de UV.

Recombinarea omoloagă este modul preferat şi cel mai precis de reparare a rupurilor dublu-catenar în ADN deoarece foloseşte a doua copie identică a şablonului ADN (disponibilă în faza G2) pentru a repara ruptura ADN-ului cu fidelitate deplină. Funcţionarea defectuoasă a acestui important mecanism de reparare a ADN-ului (numită deficienţă de recombinare omoloagă [HRD]) se poate dezvolta ca urmare a pierderii uneia dintre genele sale critice (vezi Tabelul 5-2). O astfel de funcţionare defectuoasă forţează celulele să folosească mecanisme mai predispuse la erori pentru a repara rupturile ADN-ului dublu catenar. Tumorile cu HRD, cum ar fi tumorile cu deficit de BRCA1 şi BRCA2, au de obicei un număr mare de anomalii structurale în genomul tumorii, cu multe variaţii ale numărului de copii. Identificarea tumorilor cu DRH a devenit importantă din punct de vedere clinic, deoarece există terapii specifice care sunt eficiente în tratarea tumorilor DRH. Multe teste comerciale ale HRD au fost dezvoltate pentru utilizare clinică în probele de pacienţi. Genele implicate în repararea recombinării omoloage sunt uneori defecte în linia germinativă, ceea ce reprezintă sindroamele familiale de susceptibilitate la cancer; altele pot fi inactivate somatic în dezvoltarea tumorilor.

Mecanismele de îmbinare a capătului non-omolog (NHEJ) sunt importante în repararea rupurilor dublu-catenar atunci când o copie cromozomală identică nu este disponibilă, cum ar fi în faza G1 a ciclului celular. În plus faţă de rolul său în corectarea pauzelor de ADN induse de insulte, NHEJ joacă un rol fiziologic normal în mediarea recombinării V(D)J, care promovează diversitatea masivă în celulele T şi celulele B prin rearanjamente genomice la nivelul genelor receptorilor celulelor T şi B. Ca atare, pacienţii cu defecte ale liniei germinale în genele critice pentru NHEJ au celule T şi celule B disfuncţionale, ceea ce duce la

sindromul clinic de imunodeficienţă combinată severă (SCID). Deoarece NHEJ uneşte capete fără un şablon pentru secvenţa corectă de ADN, este predispus la erori şi uneori poate uni capete ADN care nu aparţin unul altuia. Acest lucru poate duce la rearanjamente cromozomiale, inclusiv translocaţii cromozomiale, în care un segment al unui cromozom este fuzionat cu un segment al altui cromozom. Această funcţie imperfectă a NHEJ reprezintă probabil o mare parte din translocaţiile cromozomiale găsite în celulele canceroase. Alte mecanisme de reparare a rupurilor dublu catenare sunt, de asemenea, predispuse la erori şi pot provoca translocaţii cromozomiale.

Procesul de replicare a ADN-ului implică în mod obişnuit erori în încorporarea nucleotidelor în catena de ADN nou sintetizată, ceea ce duce la nepotriviri în ADN-ul dublu catenar. O familie de proteine constituie mecanismul de reparare a nepotrivirii ADN care repară în mod obişnuit aceste erori (vezi Tabelul 5-2). Defectele genelor de reparare a nepotrivirii duc la erori de inserare sau ştergere în timpul corectării, iar tumorile cu deficienţă de reparare a nepotrivirii au zeci de mii de astfel de mutaţii. Acest fenotip hipermutabil are o amprentă genomică care poate fi detectată prin metode bazate pe reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), numite teste de instabilitate a microsateliţilor (MSI), care detectează şi măsoară variaţiile fragmentelor mici de genom numite microsateliţi. Acestea sunt de lungime uniformă la orice pacient, dar sunt foarte variabile în tumorile cu deficienţă de reparare a nepotrivirii şi astfel de tumori sunt numite astfel MSI ridicat (în timp ce majoritatea celorlalte tumori au MSI scăzut). Au fost dezvoltate teste comerciale pentru a detecta MSI în probele clinice de tumoră, deoarece statutul MSI al unei tumori are semnificaţie prognostică şi, de asemenea, prezice răspunsul sau rezistenţa la anumite tipuri de terapie. Din nou, genele implicate în repararea nepotrivirii sunt uneori defecte în linia germinativă, ceea ce reprezintă sindroamele familiale de susceptibilitate la cancer, sau genele pot fi inactivate somatic în dezvoltarea tumorilor.

Îmbinarea finală mediată de microomologie (MMEJ) este un mecanism care se bazează pe omologia cu micile protuberanţe ale capetelor rupte ale ADN-ului pentru a media îmbinarea finală. Acest mod de reparare a ruperii duble-catenari este în mod inerent predispus la erori şi poate duce la mutaţii prin deleţie şi rearanjamente cromozomiale. MMEJ este în principal un mecanism de rezervă pentru repararea ADN-ului. Dar, în multe tipuri de cancer, supraexprimarea genelor implicate în MMEJ duce la funcţia sa inadecvată ca mecanism primar, depăşind mecanismele de reparare de înaltă fidelitate şi conducând în cele din urmă la mai multe mutaţii. Astfel, spre deosebire de mecanismele de reparare a ADN-ului de înaltă fidelitate care sunt de obicei disfuncţionale în cancere, mecanismul MMEJ predispus la erori este adesea hiperactiv în cancere.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este sursa unei mutaţii germinale la un pacient?

Ce tip de cancer are cea mai mare rată de mutaţii?

Numiţi câteva mecanisme de reparare a ADN-ului care pot fi disfuncţionale în cancere.

Care este modul preferat şi cel mai precis de reparare a rupurilor duble catenare în ADN şi care este numele dat defecţiunii acestuia?

Ce este instabilitatea microsateliţilor?

Defecte în structura şi dinamica cromatinei

În plus faţă de repertoriul de mecanisme de reparare a ADN-ului disponibil pentru corectarea erorilor, integritatea genomului este, de asemenea, păstrată şi protejată de un cadru mega-structural constând dintr-un complex dens ambalat al ADN-ului genomului şi proteine histone denumite cromatină. Cromatina este foarte structurată în unităţi repetate numite nucleozomi, iar împachetarea acestor unităţi oferă protecţie ADN-ului şi un mod de reglare care determină accesul la acesta. Acest proces este reglementat strict de mecanisme epigenetice care pot modifica şi altera proprietăţile biochimice ale proteinelor histonelor. Astfel de mecanisme epigenetice determină dacă anumite regiuni ale genomului sunt slăbite pentru a oferi acces pentru transcripţia genei sau pentru replicarea sau repararea ADN-ului, sau strânse pentru tăcere transcripţională, protecţia genomului sau condensarea cromozomilor în timpul separării mitotice (Figura 5-3). Pierderea controlului epigenetic al cromatinei este frecvent observată în celulele canceroase, ceea ce duce la expresia anormală a multor gene, susceptibilitate crescută la deteriorarea ADN-ului şi erori în separarea mitotică. Modificările structurii cromatinei sunt adesea vizibile la microscopia cu lumină, iar gradul de anomalii observate în cromatina permite patologilor să atribuie un grad nuclear atunci când efectuează o caracterizare histologică a celulelor canceroase. La baza dereglării epigenetice a genomului se află defecte ale mecanismelor moleculare care funcţionează pentru a regla structura cromatinei. Mecanismele epigenetice implicate în remodelarea cromatinei includ aşa-numitele complexe BAF (proteine SWI/SNF) şi complexele represive polycomb; multe dintre acestea sunt cunoscute ca fiind mutante, exprimate anormal sau altfel disfuncţionale în celulele canceroase, care stau la baza anomaliilor epigenetice observate. Un alt mecanism epigenetic care funcţionează pentru a regla expresia genelor este metilarea directă a ADN-ului, frecvent la nivelul regiunilor promotoare. Metilarea ADN-ului suprimă transcripţia genelor şi funcţionează pentru a reduce la tăcere anumite zone ale genomului, în timp ce alte zone rămân active din punct de vedere transcripţional. Metilarea sau demetilarea anormală a genomului este frecvent întâlnită în celulele canceroase. Această anomalie constituie încă un mecanism epigenetic prin care unele gene sunt reduse la tăcere şi alte gene sunt activate pentru a promova fenotipul tumorigen.

Defecte în conţinutul genomului

Menţinerea integrităţii genomului necesită şi păstrarea întregului conţinut al acestuia, în ciuda faptului că genomul uman este împărţit în 46 de fragmente (46 de cromozomi). Ca

atare, un mecanism celular complex este în vigoare pentru a păstra integritatea fiecărui cromozom, pentru a orchestra duplicarea adecvată a fiecărui cromozom în fiecare fază S şi alocarea şi distribuţia corespunzătoare a unui set complet de cromozomi la fiecare celulă fiică în timpul fiecărei mitoze. În neoplazie, aceste mecanisme pot eşua, ducând la anomalii în structura sau numărul de cromozomi, ceea ce este denumit instabilitate cromozomală. Erorile în orchestrarea replicării sau în separarea şi alocarea adecvată a cromozomilor în timpul mitozei au ca rezultat o distribuţie neuniformă la celulele fiice, producând descendenţă celulară care are un număr crescut de unii cromozomi şi un număr redus de alţi cromozomi. Astfel, segmente mari ale genomului pot fi câştigate sau pierdute în celulele fiice. În timp ce pierderile de cromozomi întregi pot fi letale pentru celule, câştigurile sunt adesea tolerate şi selectate în timpul ciclurilor proliferative repetate. Ca o consecinţă, celulele tumorale au adesea mult mai mult decât cei 46 de cromozomi ai celulelor normale, un atribut numit aneuploidie. Pe lângă un număr anormal de cromozomi întregi, intacţi, erorile în repararea rupurilor ADN-ului duc adesea la rearanjamente cromozomiale, inclusiv evenimente de fuziune între diferiţi cromozomi (numite translocare cromozomială), inversarea segmentelor unui cromozom, deleţii, trunchieri (cromozomi scurtaţi) sau duplicări. Diferitele modificări structurale ale cromozomilor sunt descrise în Figura 5-4.

FIGURA 5-4 Diverse tipuri de rearanjamente cromozomiale structurale care apar în tumori.

În scenariul translocării cromozomiale, o parte a unui cromozom este fuzionată cu o parte a altui cromozom, iar cromozomul hibrid anormal rezultat este transmis tuturor descendenţilor celulelor tumorale. O translocare cromozomială poate fi un eveniment aleatoriu observat doar într-un singur cancer sau poate fi un eveniment specific şi recurent observat în mai multe tipuri de cancer. De fapt, o translocare cromozomială foarte specifică poate fi atributul definitoriu al unor tipuri de cancer. De exemplu, o translocare între cromozomii 9 şi 22 creează un cromozom scurtat numit cromozomul Philadelphia, un atribut definitoriu al leucemiei mieloide cronice.

Defecte în protejarea capetelor cromozomilor

Faptul că genomul uman diploid este fragmentat în 46 de cromozomi înseamnă că există 92 de capete în ADN-ul genomic uman. Există mecanisme celulare în vigoare pentru a ascunde şi proteja aceste capete libere de maşinile de reparare a ADN-ului, care altfel le-ar considera ADN-ul deteriorat şi ar încerca în mod necorespunzător să le fuzioneze. Această protecţie este realizată prin secvenţe foarte repetate la capetele cromozomilor numite telomeri şi un complex asociat de proteine numit shelterin. Deoarece replicarea normală a ADN-ului nu poate continua până la capătul telomerilor, telomerii se scurtează cu fiecare replicare. Cu cicluri continue de replicare, telomerii se scurtează în cele din urmă la nimic; o pierdere a telomerilor de protecţie duce la o criză a telomerilor constând în răspuns inadecvat la

deteriorarea ADN-ului, fuziunea cromozomilor şi în cele din urmă senescenţa celulară sau moartea celulei. Într-adevăr, majoritatea celulelor au un potenţial de replicare limitat.

Enzima telomeraza poate prelungi telomerii şi poate conferi celulelor potenţial de replicare nerestricţionat; totuşi, gena telomerazei este redusă la tăcere în aproape toate ţesuturile după ce dezvoltarea este completă. Datorită proprietăţii lor inerente de replicare continuă, celulele neoplazice se confruntă în cele din urmă cu criza telomerilor. În timp ce multe dintre aceste celule pot deveni senescente sau pot muri, unele supravieţuiesc crizei prin re-exprimarea telomerazei. Expresia telomerazei permite apoi un potenţial replicativ nerestricţionat, care explică creşterea continuă şi eventuala metastazare a tumorilor maligne. Cu toate acestea, odată cu trecerea prin criza telomerilor, se produce o deteriorare semnificativă a integrităţii genomului, cu multe fuziuni cromozomiale, rupturi şi rearanjamente; acest lucru explică multe dintre rearanjamentele cromozomiale şi o mare parte din aneuploidia observată în celulele canceroase.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce reglează structura cromatinei?

Care sunt unele dintre anomaliile cromozomiale care apar în cancere?

Ce este criza telomerilor?

MUTAŢII GENICE SPECIFICE ÎN NEOPLAZIE

Un efect dăunător principal al mutaţiilor ADN este efectele acestora asupra funcţiilor genelor codificate de genom. Catalogarea genelor mutante a fost o sarcină fundamentală a oncologiei moleculare, deoarece identifică genele ale căror funcţii sunt relevante pentru celulele tumorale. Genele care conferă un avantaj celulelor tumorale printr-o alterare a pierderii funcţiei sunt numite gene supresoare tumorale. Genele care conferă un avantaj printr-o modificare a câştigului de funcţie sunt denumite proto-oncogene, iar omologii lor modificaţi sunt denumite oncogene. Genele supresoare de tumori sunt mult mai frecvente deoarece multe tipuri de mutaţii genetice pot cauza pierderea funcţiei sau pierderea expresiei produsului proteic, în timp ce o creştere a activităţii unui produs proteic proto-oncogene necesită modificări foarte specifice în secvenţa de aminoacizi. Mutaţiile care pot perturba genele supresoare tumorale includ mutaţii care creează un codon stop prematur (mutaţie nonsens), mutaţii care schimbă cadrul deschis de citire al transcrierii (mutaţii cu schimbare a cadrului) şi mutaţii care şterg părţi critice ale genei (mutaţii de ştergere). Alternativ, gena poate fi redusă la tăcere prin metilarea promotorului sau poate fi pierdută total sau parţial prin deleţie. Proto-oncogenele pot fi activate prin mutaţie, amplificare şi supraexprimare a genelor, translocare cromozomială şi, eventual, alte mecanisme. Tabelele 5-3 şi 54 oferă exemple de oncogene şi, respectiv, de gene supresoare de tumori. În general, în timpul modificării câştig-de-funcţie a unei proto-oncogene, mutaţia unei singure alele este suficientă pentru a produce câştigul de funcţie. În schimb, în timpul alterării cu pierderea funcţiei a unei gene supresoare de tumori, ambele alele trebuie să fie inactivate. În anumite cazuri, pierderea unei alele poate duce la o reducere a expresiei genelor. Pentru

unele gene, această reducere a dozei de gene este suficientă pentru a promova creşterea tumorigenă. Pe lângă faptul că sunt generate prin mutaţia proto-oncogenelor celulare, oncogenele pot fi dobândite şi prin introducerea de material genomic străin, transmis de obicei de viruşi. Tema virusurilor oncogene este discutată mai detaliat mai târziu în acest capitol.

TABELUL 5-3 Oncogene reprezentative activate în cancerele umane.

feocromocitom

TABELUL 5-4 Gene supresoare tumorale reprezentative inactivate în tumorile umane sau linia germinativă umană.

metilarea cancerelor

Genomul uman diploid conţine în mod natural alele defecte ale multor gene şi, deşi alelele defecte sunt în cea mai mare parte biologic silenţioase, în cazul genelor supresoare de tumori, o alelă defectuoasă poate conferi un risc semnificativ de cancer unui individ şi tuturor membrilor familiei care adăpostesc o astfel de alelă. Pierderea funcţiei unei gene în ţesuturile adulte este statistic mult mai probabilă atunci când există o singură alele funcţionale în toate celulele de la începutul vieţii, iar susceptibilitatea moştenită la cancer este aproape întotdeauna rezultatul trecerii liniei germinale a unei alele defectuoase a genei supresoare tumorale. Multe dintre genele supresoare tumorale identificate care sunt frecvent inactivate în tumorile umane sporadice au fost, de asemenea, legate de sindroame specifice de cancer ereditare. În familiile cu aceste sindroame, o alelă defectuoasă a genei supresoare tumorale responsabile este transmisă în linia germinativă, iar membrii care găzduiesc acest genotip heterozigot moştenesc un risc ridicat pentru tumori în care a fost pierdută şi a doua alela. O mutaţie moştenită a unei alele a genei TP53 poate provoca sindromul rar Li-Fraumeni, caracterizat prin dezvoltarea timpurie a tumorilor osoase, mamare, cerebrale şi ale ţesuturilor moi (sarcoame), împreună cu alte tumori specifice organelor (cum ar fi cancerul suprarenal). Mutaţiile moştenite în alelele singulare ale genei BRCA1 sau BRCA2 conferă un risc ridicat de cancer de sân sau ovarian. Tabelul 5-4 enumeră unele sindroame de cancer ereditare legate de genele supresoare de tumori. Lista include predominant gene cu penetrare mare, care conferă un risc foarte mare de îmbolnăvire atunci când sunt moştenite. Familiile care poartă aceste alele sunt remarcabile pentru incidenţa mare a cancerelor asociate cu aceste gene. Cu toate acestea, multe cancere umane, posibil majoritatea, sunt legate din punct de vedere etiologic cu alelele germinale ale genelor cu penetrare moderată sau scăzută sau, eventual, cu o combinaţie de două sau mai multe gene cu penetrare scăzută. Cancerele care decurg din astfel de gene nu se grupează la fel de strâns în cadrul familiilor şi, prin urmare, nu sunt remarcate la fel de frecvent ca fiind

sindroame familiale clinice. Mai degrabă, ele sunt din ce în ce mai recunoscute de eforturile moderne de secvenţiere a liniei germinale la scară largă.

Spre deosebire de alelele singulare ale genelor supresoare tumorale defecte, alelele singulare ale oncogenelor activate mutaţional nu sunt silenţioase din punct de vedere biologic şi, dacă sunt prezente în linia germinativă, pot avea manifestări clinice profunde, inclusiv decesul embrionar. Din acest motiv, sindroamele moştenite care implică transmiterea liniei germinale a oncogenelor activate sunt rare. Un exemplu, totuşi, este sindromul familial al neoplaziei endocrine multiple de tip II, în care heterozigoţii purtând o oncogenă RET activată pe cromozomul 10 prezintă un risc crescut de a dezvolta feocromocitom, carcinom medular al tiroidei şi tumori paratiroide (vezi Tabelul 5-3).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este diferenţa dintre o oncogenă şi o genă supresoare tumorală?

Care sunt mecanismele genetice prin care oncogenele sunt activate şi genele supresoare tumorale sunt inactivate?

Care este baza moleculară pentru majoritatea susceptibilităţilor moştenite la anumite tipuri de cancer?

PROTO-ONCOGENE ŞI GENE SUPRESORA TUMORALE ÎN FIZIOLOGIA NORMALĂ ŞI ÎN NEOPLAZIE

Proteinele codificate de proto-oncogene şi gene supresoare de tumori îndeplinesc diverse funcţii celulare. Nu este surprinzător, acestea includ proteine care recunosc şi repară deteriorarea ADN-ului, proteine care reglează ciclul celular, proteine care mediază căile de transducţie a semnalului factorului de creştere şi reglează moartea celulară programată, proteine implicate în adeziunea celulară la matrice sau în comunicarea celulă la celulă şi proteine care reglează nevoile metabolice şi producţia de biomasă a celulelor. Dereglarea acestor căi prin evenimente mutaţionale are ca rezultat o instabilitate genomică crescută, semnalizare hiperactivă a factorului de creştere, proliferare nerestricţionată, inactivarea morţii celulare programate (apoptoză), scăderea dependenţei de adeziunea celulară, creşterea rezervelor de energie şi a sintezei proteinelor şi proteoliză extracelulară. Multe dintre aceste funcţii pot fi modificate simultan prin dereglarea factorilor de transcripţie care reglează multe gene.

Exemple de proteine supresoare de tumori includ atât proteina retinoblastom, cât şi inhibitorul ciclului celular p16, care funcţionează în limitarea proliferării la punctul de control G1 al ciclului celular. Pierderea genelor care codifică aceste proteine poate duce la o progresie necontrolată prin punctul de control G1/S. Gena supresoare de tumori TP53 codifică proteina p53, care este un gardian critic al integrităţii genomice şi serveşte la recunoaşterea leziunilor ADN şi, în consecinţă, la inhibarea progresiei ciclului celular şi la inducerea apoptozei. Pierderea proteinei p53 poate duce la replicarea celulară continuă, în ciuda deteriorării ADN-ului şi a eşecului de a activa apoptoza. Importanţa fundamentală a

funcţiei p53 şi a stabilităţii genomice în procesul oncogen este subliniată de faptul că mutaţiile TP53 sunt cele mai frecvente mutaţii în cancerele umane, fiind întâlnite în mai mult de jumătate din toate tumorile umane. Gena supresoare tumorale PTEN codifică proteina PTEN fosfatază, care este implicată în reglarea căii de semnalizare Akt şi mTor. Această proteină stă la baza multor funcţii celulare şi reconciliază activităţile proliferative, metabolice şi sintetice ale celulei cu inputuri, inclusiv aportul de nutrienţi şi energie şi semnalele factorului de creştere; astfel, poate permite celulelor să supravieţuiască perioadelor de stres sau de foame. Pierderea PTEN poate permite activităţi proliferative şi sintetice susţinute, în ciuda deficitului de nutrienţi şi aprovizionării cu energie. Cadherinele sunt proteine implicate în adeziunea celulă-celulă. Pierderea caderinelor poate duce la reducerea aderenţei celulare, detaşarea celulelor şi metastaze. Tabelul 5-4 prezintă o listă parţială de exemple de gene supresoare tumorale. Când toate genele supresoare de tumori umane au fost pe deplin identificate, lista va fi mult mai mare.

Proto-oncogenele includ proteine implicate în diferite etape ale căii de semnalizare a factorului de creştere extracelular de la receptorii membranari la intermediarii membranari la proteinele care mediază cascadele de semnalizare citoplasmatică. Receptorii tirozin kinaze (RTK) sunt unele dintre cele mai importante proteine de semnalizare din celule, deoarece reglează comportamentul celular ca răspuns la liganzii extracelulari. RTK-urile îşi exercită efectele prin două căi importante de semnalizare în aval: calea Ras-Raf-MAPK şi calea PI3K-Akt. Multe, dacă nu majoritatea, cancerele activează această cale printr-un mecanism sau altul şi, într-adevăr, multe dintre genele care codifică aceste proteine de semnalizare sunt oncogene sau gene supresoare de tumori (Figura 5-5).

Receptorul factorului de creştere epidermic (EGFR) este un RTK care leagă un număr de liganzi extracelulari şi, în cooperare cu omologul său, HER2, semnalează căile proliferative şi apoptotice. Hiperactivitatea EGFR sau HER2 poate duce la creşterea nereglementată. Gena EGFR este mutată sau amplificată în multe tipuri de cancer, inclusiv în aproape jumătate din toate glioblastoamele, precum şi în subseturi de cancer pulmonar, mamar, orofaringian şi alte tipuri de cancer epitelial. Gena HER2 este amplificată în 20% dintre cancerele de sân şi subseturile de cancere gastrice, esofagiene, vezicii urinare şi de colon; amplificarea lui conferă un fenotip agresiv. Proteinele Ras sunt o familie de comutatoare de semnalizare legate de membrană care funcţionează imediat în aval de receptorii de membrană la un punct cheie de ramificare a semnalizării citoplasmatice. Activarea mutaţională a proteinelor Ras determină semnalizarea citoplasmatică hiperactivă şi dereglarea căilor proliferative şi apoptotice. Ras pare a fi extrem de important în tumorigeneză, deoarece aproape o treime din toate tumorile umane adăpostesc forme activate mutaţional ale genelor KRAS, NRAS sau HRAS. Proteinele Raf sunt o familie de serin-treonin kinaze care funcţionează în aval de proteinele Ras. Activarea mutaţională a genei BRAF poate duce la semnalizarea hiperactivă şi la dereglarea căilor proliferative şi apoptotice; activarea sa este frecvent întâlnită în multe tumori. Tabelul 5-3 prezintă o listă parţială a oncogenelor identificate în afecţiunile maligne umane, împreună cu tipurile de

tumori în care acestea sunt observate în mod obişnuit şi funcţia celulară codificată de omologii lor proto-oncogene.

Deoarece inactivarea unei singure gene supresoare de tumoră sau activarea unei singure oncogene este insuficientă pentru dezvoltarea majorităţii tipurilor de tumori umane, procesul de tumorigeneză implică achiziţionarea secvenţială a unui număr de „lovituri" în timp, ducând la modificări fenotipice celulare secvenţiale – de la atipie la displazie la cancer in situ, la cancer invaziv la cancer metastatic şi în cele din urmă la cancer metastatic. Cel mai mare corp de dovezi care susţin această teorie a fost generat din studiul molecular al cancerului de colon şi al leziunilor pre-neoplazice identificabile, inclusiv polipii şi adenoamele colonice. În acest model, dezvoltarea progresivă a neoplaziei de la premalign la maligne la leziuni invazive este asociată cu un număr tot mai mare de anomalii genetice, incluzând atât activarea oncogenei, cât şi inactivarea genei supresoare tumorale. Această teorie a tumorigenezei este susţinută în continuare de identificarea anomaliilor moştenite ale mai multor gene supresoare de tumori, toate asociate cu o tendinţă familială puternică de a dezvolta cancer de colon la o vârstă fragedă.

Un mic subset de cancere umane pare a fi mai simplist în evoluţie. O translocare a braţului lung al cromozomului 9 în braţul lung al cromozomului 22 duce la o fuziune a genei BCR cu gena c-Abl şi are ca rezultat exprimarea oncoproteinei BCR-Abl observată în leucemia mielogenă cronică (LMC). Expresia acestei oncogene în celulele hematopoietice ale modelelor animale reproduce boala. Acest eveniment oncogen este observat în aproape 100% din cazurile acestei boli, iar un tratament care inhibă activitatea kinazei acestei oncoproteine produce remisii la aproape 100% dintre pacienţii afectaţi. Astfel, spre deosebire de procesul în mai multe etape implicat în majoritatea tipurilor de carcinogeneză, paşii necesari pentru dezvoltarea LMC pot fi mult mai simpli.

Identificarea genelor supresoare de tumoră şi a oncogenelor ca factorii de bază ai tumorigenezei a condus la ipoteza că cancerul poate fi tratat cu succes prin tratamente care contracarează sechelele biochimice ale acestor anomalii moleculare. Această ipoteză a alimentat încercările de a dezvolta agenţi terapeutici care pot inhiba funcţia oncoproteinelor activate sau pot restabili funcţia proteinelor supresoare tumorale inactivate. Tehnologiile farmaceutice actuale au permis dezvoltarea de medicamente care vizează mutaţiile câştig-de-funcţie, iar multe oncogene pot fi acum inhibate de astfel de medicamente. Cu toate acestea, nu este încă posibilă restabilirea funcţiei unei gene supresoare tumorale pierdute. Dar, deoarece celulele normale pot folosi căi alternative pentru a compensa pierderea unei gene supresoare de tumori, activarea funcţiilor unor astfel de căi alternative este o modalitate indirectă de a ucide celulele canceroase. Astfel de gene ţintă colaterale utilizate în scopuri terapeutice sunt numite gene letale sintetice.

ARN-uri NECODIFICATE ÎN NEOPLAZIE

Pe lângă transcrierea mARN-urilor care codifică produse proteice, genomul transcrie şi multe forme de ARN care nu codifică produse proteice, ci funcţionează mai degrabă pentru a regla expresia multor alte gene. Acestea includ microARN (miARN) şi ARN lung non-

coding (IncARN), ambele fiind implicate în patogeneza cancerului. Un singur miARN poate viza şi destabiliza multe gene care codifică proteine şi poate avea efecte fenotipice largi asupra diferitelor procese celulare, cum ar fi diferenţierea, reglarea ciclului celular şi apoptoza. Supraexpresia anumitor miARN este observată în unele tipuri de cancer, iar pierderea expresiei unor miARN este observată în altele, fiecare cu efecte semnificative de promovare a tumorii. Din acest motiv, miARN-urile sunt de obicei incluse în familia oncogenelor (şi numite oncomiR) şi a genelor supresoare de tumori (deşi nu sunt cu adevărat gene). Mecanismul prin care lncRNA-urile influenţează fenotipul celular nu este încă bine înţeles, dar se crede că afectează reglarea epigenetică sau post-transcripţională a expresiei genelor. LncRNA-urile contribuie, de asemenea, la patogenia cancerului prin supraexpresie sau pierderea expresiei, rezultând fenotipuri biologice care favorizează creşterea tumorii, metabolismul, dediferenţierea şi supravieţuirea. Funcţiile miARN-urilor şi lncARN-urilor sunt, de asemenea, afectate de mutaţiile germinale sau somatice, similare cu genele care codifică proteine, şi astfel de mutaţii pot găzdui, de asemenea, susceptibilitate la cancer sau fenotipuri tumorigene mai directe. Studiul ARN-urilor necodificatoare este abia la început. Au fost identificate multe alte specii mici de ARN şi pot fi importante în patogenia cancerului.

HORMONI ŞI FACTORI DE CREŞTERE ÎN NEOPLAZIE

Deşi genele modificate structural, clasificate ca oncogene sau gene supresoare de tumori, sunt mediatori cheie ai neoplaziei, rolul genelor nealterate nu trebuie respins, deoarece astfel de gene sunt probabil la fel de importante în carcinogeneză. Procesul oncogen poate fi condus prin anomalii ale semnalizării de toate tipurile: timp, durată sau intensitate anormale; expresie anormală a ţesuturilor; sau localizare anormală a compartimentului subcelular. Reglarea creşterii în organismele complexe necesită proteine specializate pentru creşterea, maturarea, dezvoltarea şi funcţionarea normală a celulelor şi ţesuturilor specializate. Complexitatea organismului uman necesită ca aceste proteine să fie exprimate în puncte coordonate precis în spaţiu şi timp. O componentă esenţială a acestei reglementări este sistemul de hormoni, factori de creştere şi inhibitori de creştere. La legarea de proteine specifice receptorului de pe suprafaţa celulei sau în citoplasmă, aceşti factori conduc la un set complex de semnale care pot duce la o varietate de efecte celulare, inclusiv mitogeneză, inhibarea creşterii, modificări în reglarea ciclului celular, apoptoză, diferenţiere şi inducerea unui set secundar de gene. Efectele finale reale depind nu numai de tipul particular de factor de interacţiune şi receptor, ci şi de tipul de celulă şi mediul în care are loc cuplarea factor-receptor. Acest sistem permite interacţiunile celulă la celulă, prin care un factor secretat de o celulă sau ţesut poate intra în fluxul sanguin şi poate influenţa un alt set de celule îndepărtate (acţiune endocrină) sau acţionează asupra celulelor adiacente (acţiune paracrină). O acţiune autocrină este de asemenea posibilă atunci când o celulă produce un factor care se leagă de un receptor pe sau în aceeaşi celulă. O concentraţie modificată a acestor factori de creştere sau supraexprimarea sau mutaţia receptorului poate schimba comportamentul de semnalizare, contribuind la un fenotip

malign. Doar un subset de receptori ai factorilor de creştere sunt proto-oncogene. Cu toate acestea, mulţi factori de creştere suplimentari şi receptori ai factorilor de creştere par a fi importanţi în creşterea şi progresia tumorii, deşi nu sunt clasificaţi ca proto-oncogene, deoarece servesc cauzelor tumorigene fără mutaţii sau fără supraexpresie.

O clasă importantă de molecule de semnalizare a factorului de creştere sunt RTK-urile. Există o serie de familii RTK, iar în modelele experimentale, majoritatea sunt capabile să transforme celulele dacă sunt activate sau supraexprimate. Deşi toate aceste anomalii nu sunt neapărat observate în tumorile umane care apar în mod natural, datele experimentale evidenţiază potenţialul inerent acestor proteine şi rolul important pe care îl pot juca în celulele tumorale, în ciuda lipsei etichetei „oncogene". Membrii familiei HER de RTK sunt de obicei mutaţi sau amplificaţi în tumorile umane şi exemplifică rolul important al RTK-urilor în neoplazia umană. Şi, în ciuda faptului că au o secvenţă şi un nivel normal de expresie, probabil că joacă un rol important în alte tumori. De exemplu, HER1 (numit şi EGFR) nu este mutat sau supraexprimat în cancerele de colon, dar este uneori activat de semnalizarea autocrină în celulele canceroase, iar terapiile ţintite EGFR sunt utilizate pentru a trata acest tip de cancer. Alte familii de RTK, cum ar fi receptorii factorului de creştere derivat din trombocite (PDGF), receptorii factorului de creştere a fibroblastelor (FGF), receptorii factorului de creştere endotelial vascular (VEGF) şi receptorii factorului de creştere asemănător insulinei (IGF), funcţionează în mod similar cu familia HER de RTK. În general, aceşti receptori nu sunt raportaţi ca fiind mutaţi sau amplificaţi în tumorile umane. Cu toate acestea, există o expresie crescută în multe tumori sau o expresie aberantă în tumorile de la tipuri de ţesut care de obicei nu exprimă acel receptor. Alternativ, poate exista o producţie excesivă de liganzi receptori datorită unei varietăţi de mecanisme (de exemplu, pierderea tăcere epigenetică a genei care codifică ligandul sau transcripţia excesivă a genei aceleiaşi gene). În sistemele experimentale, fiecare dintre aceste sisteme RTK are potenţial oncogen, creând un caz circumstanţial că ar putea fi jucători importanţi în tumorile umane.

Unele căi de semnalizare a factorilor de creştere funcţionează pentru a inhiba creşterea celulelor şi oferă o reglare negativă ca răspuns la stimulii extracelulari. Desensibilizarea celulelor la astfel de inhibitori de creştere este comună în tumori. Un exemplu în acest sens este factorul de creştere transformator-0 (TGF-0). TGF-P are diverse efecte biologice. Inhibă puternic proliferarea celulară, dar stimulează şi producerea şi depunerea matricei extracelulare (ECM) şi a factorilor de adeziune. Aceste funcţii sunt importante în remodelarea ţesuturilor în timpul embriogenezei şi reparaţiei rănilor. În unele tipuri de tumori, răspunsul anti-proliferativ la TGF-p se pierde devreme din cauza mutaţiilor componentelor sale de semnalizare din aval. Cu toate acestea, secreţia continuă şi adesea suprasecreţia de TGF-P de către ţesuturile tumorale şi stromale duce la o creştere a producţiei de ECM şi a factorilor de adeziune şi promovează proprietatea invazivă şi metastatică a tumorilor.

O altă clasă importantă de receptori este marea superfamilie a receptorilor hormonali nucleari. Acestea includ receptorii celulari pentru o varietate de hormoni, printre care estrogen şi progesteron, androgeni, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni şi retinoizi. Acţiunile

estrogenului sunt fundamental importante în dezvoltarea cancerului de sân. La femei, ooforectomia la începutul vieţii oferă o protecţie substanţială împotriva dezvoltării acesteia. (De asemenea, la modelele animale, carcinogeneza mamară este întârziată semnificativ în absenţa estrogenului.) Mai mult de jumătate din toate cancerele de sân sunt dependente de estrogen pentru proliferare. Deşi aceste date implică în mod clar calea de semnalizare a estrogenului în carcinogeneza mamară, anomalii specifice ale receptorului de estrogen (ER) nu sunt observate în cancerele de sân; prin urmare, ER nu se califică drept proteină supresoare tumorală sau oncoproteină. Deşi pierderea anumitor gene supresoare tumorale sau activarea anumitor oncogene duce la dezvoltarea cancerului de sân, este posibil ca funcţia ER continuă să fie esenţială pe tot parcursul acestui proces şi ca, fără funcţia ER, aceasta să nu poată continua. Alternativ, este posibil ca semnalizarea anormală a ER, probabil ca urmare a cofactorilor modificaţi, a diafoniei sau a stării de fosforilare, să conducă carcinogeneza de sân. Deşi mecanismul prin care estrogenul şi receptorul său determină cancerul de sân nu a fost încă determinat, rolul fundamental al estrogenului în această boală este bine stabilit. În plus, tratamentele care funcţionează prin inhibarea producţiei de ligand activ sau care inhibă funcţia ER sunt cele mai eficiente terapii pentru cancerul de sân dezvoltate până acum şi sunt foarte active în prevenirea şi tratamentul cancerului de sân. Receptorul androgenic (AR), în mod similar, joacă un rol critic în dezvoltarea cancerului de prostată, deşi numai mutaţii activatoare ocazionale şi amplificarea AR au fost raportate în acest cancer.

Pe de altă parte, retinoizii (liganzi pentru receptorii acidului retinoic) sunt bine cunoscuţi că participă la diferenţierea unei varietăţi de ţesuturi în timpul dezvoltării şi provoacă diferenţierea anumitor tumori în modelele de cultură tisulară. Aceste observaţii au fost exploatate ca o abordare de tratament pentru leucemia promielocitară acută (APL). APL este caracterizată prin translocarea cromozomială at(15;17), care are ca rezultat fuziunea genei PML cu gena receptorului acid retinoic-a (RAR-a). Proteina de fuziune rezultată blochează diferenţierea celulelor progenitoare hematopoietice şi în cele din urmă duce la dezvoltarea APL. În timp ce această proteină de fuziune nu se transformă în sine în modele experimentale şi nu poate fi clasificată ca o genă oncogenă clasică sau supresoare tumorală, este implicată etiologic în patogeneza APL. Deoarece proteina de fuziune conţine domeniul de legare a ligandului al RAR-a, ea rămâne sensibilă la ligand, iar tratamentul cu ligandul acid retinoic all-trans are ca rezultat diferenţierea celulelor tumorale şi remisiune completă la majoritatea pacienţilor cu această formă de leucemie.

CONTROLUL CICLULUUI CELULAR ÎN NEOPLAZIE

Un semn distinctiv al neoplaziei este proliferarea excesivă inadecvată pentru contextul ţesuturilor, ceea ce duce astfel la distorsiuni arhitecturale şi distrugerea ţesuturilor. Mai multe mecanisme moleculare contribuie la capacitatea de proliferare nerestricţionată a celulelor tumorale. În primul rând, factorul de creştere excesiv sau semnalizarea hormonală stimulează proliferarea. În al doilea rând, activarea genei telomerazei ridică plafonul replicativ natural preexistent în majoritatea celulelor. În al treilea rând, progresia ordonată a fazelor ciclului celular este strict reglementată de o familie mare de proteine ale maşinilor

ciclului celular care pot opri replicarea celulelor dacă nu sunt îndeplinite condiţii precise. În centrul reglării ciclului celular se află complexe de cicline şi kinaze dependente de ciclină (CDK) care conduc direcţia înainte a progresiei ciclului celular. Acestea se află sub reglare atât pozitivă, cât şi negativă de către o multitudine de alte proteine şi o reţea de semnalizare extrem de complexă, împletită, care funcţionează pentru a asigura că progresia ciclului celular se desfăşoară într-un mod dorit şi sănătos (Figura 5-6). În fiecare fază a ciclului celular, există anumite puncte de control pentru a se asigura că sarcinile acelei faze au fost îndeplinite în mod corespunzător. De obicei, cele mai multe celule non-neoplazice proliferează numai atunci când sunt instruiţi să facă acest lucru de către semnalele factorului de creştere în faza G1 şi numai atunci când nutrienţii şi condiţiile de mediu sunt adecvate. În faza S, celula trebuie să se asigure că replicarea ADN-ului este finalizată fără daune sau erori. În faza G2, celula trebuie să-şi dubleze masa prin sinteza proteinelor şi lipidelor în pregătirea diviziunii. În faza M, celula trebuie să orchestreze ataşarea corectă a fusului şi alinierea tuturor cromozomilor în pregătirea pentru separarea mitotică. Această maşinărie a ciclului celular este reglementată strict de proteinele care funcţionează pentru a simţi deteriorarea ADN-ului şi care pot exercita o influenţă asupra progresiei ciclului celular în timp ce ADN-ul este reparat. În cancere, dereglarea maşinării ciclului celular este aproape universală şi mulţi regulatori ai ciclului celular sunt oncogene sau gene supresoare de tumori care prezintă o creştere a funcţiei sau, respectiv, o pierdere a funcţiei. Într-adevăr, regulatorii ciclului celular sunt unele dintre genele cele mai frecvent mutate, amplificate sau altfel modificate în tumorile de toate tipurile. De fapt, gena p53 este cea mai comună genă supresoare tumorală; este mutat în aproximativ jumătate din toate tumorile umane. Consecinţele reglării disfuncţionale a ciclului celular sunt multe. Celulele vor prolifera cu ADN deteriorat, ducând la acumularea de erori din ce în ce mai multe în genomul lor. Ele vor prolifera în ciuda lipsei suficiente de nutrienţi sau a spaţiului fizic. Ele se vor împărţi fără duplicarea şi separarea corespunzătoare a tuturor cromozomilor, astfel încât celulele fiice vor avea conţinut anormal de genom. Calea de semnalizare RTK, calea apoptotică, căile metabolice şi alte căi de semnalizare biologică eferentă şi aferentă care comunică cu maşina ciclului celular sunt, de asemenea, fiecare dereglate în cancerele umane.

CONTROLUL PROGRAMULUI APOTOTIC ÎN NEOPLAZIE

În ciuda mecanismelor extinse care există pentru a proteja şi repara ADN-ul genomic şi pentru a regla proliferarea celulară şi a menţine homeostazia metabolică, celulele experimentează invariabil scenarii în care aceste mecanisme imperfecte eşuează, ne lăsând calea înainte pentru executarea corectă a programelor replicative sau metabolice. Când se dezvoltă astfel de scenarii, se declanşează un program de moarte celulară, numit apoptoză. Reglarea şi executarea apoptozei implică un număr mare de proteine şi mitocondrii. Acestea sunt în comunicare cu multe semnale de intrare care funcţionează pentru a raporta deteriorarea ADN-ului, stresul metabolic sau alte defecţiuni

programe, sau cu liganzi extracelulari care instruiesc o celulă să sufere apoptoză. Unele proteine integrale ale maşinii apoptotice sunt familia proteazelor caspazelor şi familia Bcl-2 a proteinelor din domeniul BH. Reţeaua de semnalizare care reglează execuţia apoptozei este complexă şi doar parţial înţeleasă în acest moment. Un număr de proteine funcţionează pentru a promova apoptoza şi un număr de proteine funcţionează pentru a o inhiba (Figura 5-7). Dacă apare apoptoza depinde în mare măsură de echilibrul acestor proteine stimulatoare şi inhibitorii.

funcţia de a se opune apoptozei sunt prezentate cu verde. Apoptoza poate fi activată de calea intrinsecă ca răspuns la evenimente celulare stresante sau catastrofale sau de calea extrinsecă ca răspuns la o instrucţiune de semnalizare de la receptorii de moarte celulară. Celulele canceroase suprimă frecvent răspunsul apoptotic prin suprareglarea proteinelor anti-apoptotice sau prin reglarea în jos a proteinelor pro-apoptotice.

Celulele canceroase se confruntă frecvent cu ADN nereparat, stres metabolic, hipoxie şi alte scenarii care ar declanşa de obicei apoptoza. Programul apoptotic este de fapt un mecanism de suprimare a tumorii. Cu toate acestea, una dintre caracteristicile celulelor canceroase este dobândirea lor de metode pentru a perturba mecanismul apoptotic, astfel încât să scape de soarta letală pe care o acordă; astfel, celulele canceroase supravieţuiesc prin cicluri repetate de deteriorare a ADN-ului, stres metabolic şi alţi factori de stres. Aceste metode includ reglarea în sus a inhibitorilor proteinelor apoptotice şi reglarea în jos a promotorilor acestora (vezi Figura 5-7). În special, reglarea în sus a Bcl-2 este frecvent observată în multe tipuri de cancer şi reprezintă potenţialul de supravieţuire al acestor tipuri de cancer, inclusiv rezistenţa lor la medicamentele chimioterapeutice. Multe limfoame au niveluri excesive de Bcl-2. În limfoamele foliculare, de exemplu, o translocare cromozomială plasează gena Bcl-2 lângă gena imunoglobulinei, ceea ce duce la niveluri transcripţionale excesiv de ridicate ale Bcl-2. O altă anomalie comună în cancer (observată în aproximativ 50% din toate tipurile de cancer) este pierderea genei supresoare tumorale p53 şi, prin urmare, pierderea proteinei p53. Deoarece proteina p53 funcţionează pentru a simţi deteriorarea ADN-ului şi a declanşa activarea cascadei apoptotice, pierderea acesteia este un pas cheie în a permite supravieţuirii celulelor canceroase în ciuda prezenţei deteriorării ADN-ului nereparat.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele dintre oncogenele din calea RTK?

Este receptorul de estrogen o oncogenă?

MiARN poate fi oncogene?

Cum este modificată reglarea ciclului celular în cancer?

Cum este afectat programul apoptotic în cancere?

Cum este dereglată apoptoza în limfoamele foliculare?

INTERACŢII ŞI INFLUENŢE STROMALE ÎN NEOPLAZIE

Ţesuturile normale prezintă o structură arhitecturală ordonată care susţine funcţionarea corectă a organelor. Stabilirea şi menţinerea acestei ordini de nivel înalt este guvernată de comunicarea bidirecţională între principalele componente celulare ale ţesutului specific şi numeroasele elemente stromale din micromediul lor înconjurător. Aceste interacţiuni stromale asigură construcţia iniţială adecvată a arhitecturii ţesutului în timpul embriogenezei şi astfel permit remodelarea şi repararea ţesuturilor după orice deteriorare sau rănire. Elementele stromale includ celule mezenchimale şi proteine şi fibrile ale matricei extracelulare care asigură suport structural de ţesut, rigiditate sau elasticitate şi un cadru scheletic pentru ancorare şi aderenţă; bariere membranare proteice care separă compartimentele tisulare; şi celulele sistemului hematopoietic care sunt „de gardă" pentru a recunoaşte leziunile tisulare sau infecţia şi răspund secretând factori de creştere pentru a iniţia răspunsurile imunologice şi inflamatorii necesare. În ţesuturile normale, aceste interacţiuni stromale funcţionează pentru a stabili sau restabili homeostazia ţesuturilor şi pentru a ajunge la o stare de echilibru de repaus, dar în neoplasme, aceste interacţiuni bidirecţionale continuă şi decurg într-un mod care nu atinge niciodată homeostazia sau echilibrul. Astfel, tumorile sunt de fapt „răni care nu se vindecă". Relaţiile tumorale-stromale implică o serie complexă de interacţiuni moleculare şi celulare care nu sunt în întregime înţelese, dar care implică mecanisme ale celulelor tumorale pentru (1) valorificarea influenţelor stromale benefice creşterii tumorii şi (2) eludarea influenţelor stromale dăunătoare creşterii tumorii.

Matricea extracelulară (ECM) este compusă din proteine fibrilare robuste din punct de vedere fizic care oferă un cadru scheletic pentru ancorarea celulelor. Un număr de familii de proteine servesc la constituirea ECM, pentru a ataşa celulele la ECM, pentru a ataşa celulele între ele şi pentru a dizolva şi restabili ECM atunci când este necesar. Anomalii ale acestor proteine apar frecvent în stadiile ulterioare ale tumorigenezei, reprezentând pierderea arhitecturii şi pot media fenotipul invaziv şi metastatic al celulelor tumorale. Integrinele sunt o familie mare de proteine membranare care ancorează celulele la ECM şi activează căile de semnalizare intracelulară ca răspuns la ataşarea ECM. Celulele au capacitatea de a exprima oricare dintr-un repertoriu mare de combinaţii de integrine, dar specificitatea expresiei integrinei nu este bine înţeleasă. Cu toate acestea, celulele tumorale îşi pot modifica profilurile de expresie a integrinei în favoarea unui fenotip invaziv sau metastatic. Cadherinele sunt o familie de proteine de membrană care funcţionează în aderenţa epitelială de la celulă la celulă. Pierderea expresiei E-cadherinei este observată în unele tumori epiteliale umane, ceea ce duce la un fenotip mai invaziv. Expresia şi activitatea multor proteaze secretate şi ancorate la membrană sunt crescute în celulele tumorale. Aceste proteaze includ familia metaloproteazelor matriceale şi familia proteinelor serin proteaze. Activitatea crescută a proteazei duce la degradarea ECM, declanşarea cascadei de activare a plasminogenului şi activarea receptorilor transmembranari prin scindarea şi eliminarea domeniilor lor extracelulare. Prin anomalii în depunerea ECM, expresia proteinei

de adeziune celulară şi activitatea membranei şi a proteazei secretate, celulele canceroase dezvoltă un fenotip invaziv şi, în cele din urmă, metastatic.

CANCERUL SI SISTEMUL IMUNO

Procesul de tumorigeneză este în mod inerent şi complex împletit cu multe faţete ale sistemului imunitar. Interacţiunile şi relaţiile sunt complexe şi doar parţial înţelese în acest moment. Complexitatea începe cu relaţia de cauzalitate şi se extinde la detaliile componentelor celulare şi moleculare implicate în interfaţa dintre o tumoare şi sistemul imunitar al gazdei. Complexitatea relaţiei cauzale este că sistemul imunitar poate juca un rol în cauzarea sau prevenirea cancerului şi poate promova progresia sau suprima creşterea unui cancer existent. De asemenea, cancerul în sine poate stimula sau suprima elemente ale sistemului imunitar. Ca atare, relaţia dintre cancer şi sistemul imunitar este imposibil de definit în termeni simpli sau cauzali; această relaţie este considerată cel mai bine un echilibru delicat al forţelor dinamice de promovare a tumorii şi de suprimare a tumorii guvernate de un amalgam de variabile care se pot schimba în timp.

Leziunile tisulare stimulează recrutarea şi activitatea a numeroase elemente ale procesului de inflamaţie al sistemului imunitar (Figura 5-8). Răspunsul inflamator include celule ale sistemului imunitar înnăscut, cum ar fi macrofagele rezidente, care funcţionează pentru a înghiţi resturile sau microbii, secretă citokine pentru a atrage alte celule ale sistemului imunitar înnăscut şi adaptiv şi generează semnale pentru a începe procesul de reparare a ţesuturilor, inclusiv factori de creştere proliferativi şi angiogeni. Neutrofilele sunt recrutate pentru a secreta o varietate de produse pentru a ucide bacteriile şi a remodela matricea. Acesta constituie procesul normal de inflamaţie, care de obicei atinge punctul final cu repararea şi revenirea ţesutului lezat la homeostazie. Cu toate acestea, homeostazia nu este întotdeauna atinsă, iar inflamaţia poate continua uneori pentru perioade prelungite. Este bine recunoscut că inflamaţia cronică poate promova dezvoltarea cancerului. Printre exemple se numără bolile inflamatorii intestinale, cum ar fi colita ulceroasă şi boala Crohn, care pot duce la dezvoltarea cancerului de colon. Mecanismul prin care inflamaţia cronică promovează tumorigeneza nu este pe deplin înţeles. Micromediul inflamator conţine multe creşteri

factori care induc activităţi proliferative şi migratoare în epiteliul rănit, precum şi citokine precum IL-6, care pot induce răspunsuri proliferative şi migratorii. Neutrofilele secretă mulţi factori care generează specii reactive de oxigen şi azot, care nu numai că pot activa căile de semnalizare tumorigene în celulele epiteliale, dar pot, de asemenea, induce deteriorarea ADN-ului şi promovează mutageneza. Neutrofilele secretă, de asemenea, produse care pot afecta reglarea epigenetică a celulelor epiteliale, inducând anomalii în expresia genelor şi protecţia genomului. Celulele supresoare derivate din mieloide sunt recrutate în locurile de inflamaţie şi funcţionează pentru a suprima activarea unui răspuns imun adaptativ, care poate permite procesului tumorigenic să evite detectarea. Aceste afecţiuni inflamatorii, prin promovarea evenimentelor proliferative şi genotoxice şi imunoevazive, pot duce la dezvoltarea cancerului. Dar nu toate afecţiunile inflamatorii

promovează cancerul; prin urmare, există un anumit nivel de specificitate, încă neînţeles, în inflamaţia cronică care este asociată cu tumorigeneză.

Inflamaţia poate precede şi promova tumorigeneza, dar şi invers

susţine: tumorile pot induce răspunsul inflamator. Multe tumori apar în ţesuturi fără o perioadă anterioară de inflamaţie, iar în aceste ţesuturi, evenimentele timpurii din celulele tumorale pot iniţia un răspuns inflamator. Activarea multor oncogene în celulele epiteliale duce la activarea căilor de semnalizare care ar fi activate în mod normal în timpul rănii, ceea ce are ca rezultat un răspuns inflamator. Acest răspuns include inducerea sintezei de prostaglandine prin suprareglarea COX2, secreţia de chemokine (cum ar fi CCL2 sau CCL20) care recrutează monocite şi celule dendritice sau care promovează angiogeneza (IL-8) şi multe proteaze care degradează matricea. Odată ce creşterea tumorii atinge un punct în care provoacă leziuni tisulare, poate fi iniţiată o reacţie inflamatorie. Produsele celulare eliberate în micromediu sunt recunoscute de receptorii de recunoaştere a modelelor (PRR) ai sistemului imunitar înnăscut, care pot recunoaşte modelele moleculare asociate leziunilor (DAMP). DAMP-urile, care sunt semnale de stres, includ metaboliţi de ATP şi purină, ADN sau ARN, anumite proteine asociate cromatinei şi anumite proteine de şoc termic, eliberate în micromediul extracelular. PRR-urile includ receptori de tip Toll (pe macrofage şi celule dendritice), care pot recunoaşte aceste semnale de stres şi pot activa răspunsurile imune adaptative.

Pe măsură ce o tumoare se dezvoltă, angajarea sistemului imunitar adaptativ devine mai relevantă pentru cursul natural al creşterii şi progresiei tumorii. Mutaţiile genomice care apar în celulele tumorale conduc la noi epitopi proteici. Aceşti epitopi sunt prezentaţi în complex cu molecule MHC clasa I şi II în etapa de amorsare a imunităţii adaptive; sunt recunoscute ca ameninţări străine şi pot provoca un răspuns citotoxic al celulelor T. Cu toate acestea, nu toate mutaţiile sunt la fel de imunogene; gradul de imunogenitate depinde probabil de gradul de divergenţă de secvenţă a regiunii mutante, precum şi de afinitatea regiunii mutante de a lega moleculele MHC pentru prezentare. Povara mutaţională a celulei canceroase determină, de asemenea, potenţa răspunsului adaptiv, iar cancerele cu multe gene mutante sunt de obicei mai imunogene. Cu toate acestea, sistemul imunitar adaptiv este reglementat de o serie de puncte de control menite să prevină răspunsurile excesive sau autoimune. Printre acestea se numără expresia receptorului PD-L1, care poate suprima acţiunile celulelor T citotoxice (Figura 5-9). Celulele tumorale demonstrează în mod obişnuit o expresie crescută a PD-L1, ceea ce le permite să evite să fie vizate de celulele T. Celulele tumorale îşi reduc, de asemenea, expresia moleculelor MHC clasa I, ceea ce previne, de asemenea, recunoaşterea şi ţintirea de către celulele T citotoxice. Reglarea în jos a moleculelor MHC poate permite celulelor tumorale să evite sistemul imunitar adaptativ, dar

absența acestor identificatori „auto” vine cu prețul susceptibilității crescute la celulele ucigașe naturale ale sistemului imunitar înnăscut; celulele tumorale parcurg astfel o linie fină în reglarea proteinelor lor MHC. Se crede că multe celule tumorale sunt curățate de aceste componente ale sistemului imunitar înnăscut și adaptativ la începutul evoluției lor printr-un proces numit imunosupraveghere. Cu toate acestea, unele tumori dezvoltă în cele din urmă mecanisme de supraviețuire și sunt capabile să echilibreze elementele pro-tumorigenice și anti-tumorigenice ale sistemului imunitar în favoarea lor, permițându-le să scape de acest pas de poliție. Acest proces de imunoevaziune duce în cele din urmă la dezvoltarea de cancere clinice (vezi Figura 5-8). Refacerea echilibrului dintre factorii pro-tumorigenici și anti-tumorigenici a devenit pilonul de bază al abordărilor moderne de imunoterapie.

FIGURA 5-9 Sistemul imunitar poate recunoaște peptide străine, cum ar fi reziduurile mutante din celulele canceroase. Prezentarea peptidei are ca rezultat amorsarea celulelor T, așa cum se arată în stânga. Celulele T citotoxice activate pot identifica apoi celulele tumorale care exprimă reziduul mutant și le pot ucide. Acest sistem are puncte de control încorporate pentru a restrânge sistemul imunitar de la țintirea excesivă. Atât interacțiunile stimulatoare, cât și cele inhibitorii sunt implicate în această reglementare. Reglarea PD-L1 de către multe celule tumorale este un mecanism care le permite să suprime acțiunile citotoxice ale celulelor T activate și să scape de sistemul imunitar.

sistem.

Tumorile bine formate sunt uneori semnificativ infiltrate de celulele imune, uneori la margini și alteori adânc în parenchimul tumoral. Limfocitele infiltrante tumorale (TIL) sunt importante în astfel de cazuri și pot include diferite subseturi de celule T și celule B reglatoare și citotoxice. Unele tumori demonstrează o inflamație semnificativă, care implică multe citokine, inclusiv interferoni și IL-2, care pot spori expansiunea și activitatea antitumorală a celulelor T. Tumorile sunt adesea infiltrate de macrofage numite macrofage asociate tumorilor (TAM) (vezi Figura 5-8). Se știe că TAM-urile promovează creșterea tumorii secretând factori imunosupresivi care inhibă celulele T efectoare, secretând factori de creștere care promovează creșterea tumorii sau stimulează angiogeneza și secretând factori și proteaze care facilitează remodelarea matricei (vezi Figura 5-9). Pe de altă parte, unele tumori experimentează mai puțină infiltrare de către celulele imune și par să nu angajeze la fel de mult activitățile sistemului imunitar. O mare diversitate în interacțiunile tumorilor cu sistemul imunitar rămâne de definit.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele dintre mecanismele prin care aderența celulelor canceroase este alterată?

Ce rol joacă macrofagele asociate tumorilor în biologia tumorii?

Cum pot celulele tumorale să evite să fie ucise de celulele T citotoxice amorsate?

ALTERĂRI ÎN METABOLISM ŞI OXIGENARE ÎN NEOPLAZIE

În plus faţă de anomaliile în proliferarea şi supravieţuirea celulelor, transducţia semnalului, adeziunea şi migrarea, celulele tumorale prezintă modificări ale căilor metabolice pentru a satisface cerinţele metabolice crescute. Presiunea oxigenului este redusă în ţesuturile tumorale, iar hipoxia tumorală semnalează modificarea expresiei genelor, mediată prin factorul de transcripţie factor-1 alfa inductibil de hipoxie (HIFla) pentru adaptarea la mediul hipoxic. Celulele tumorale secretă factori de creştere angiogenici, care semnalează proliferarea structurilor vasculare în ţesutul tumoral pentru nutriţie şi oxigenare. Identificarea factorilor tumorali care semnalează neovascularizarea patologică a fost de un interes deosebit deoarece astfel de factori ar putea fi ţinte pentru dezvoltarea de medicamente terapeutice pentru tratamente care inhibă angiogeneza tumorală. Factorul pro-angiogenic cel mai bine studiat este factorul de creştere a endoteliului vascular (VEGF), un mitogen pentru celulele endoteliale adesea secretat de celulele tumorale care activează receptorii VEGF din celulele endoteliale, ducând la vascularizare de novo. Deşi majoritatea celulelor nu exprimă în mod obişnuit VEGF, transformarea malignă duce adesea la inducerea expresiei VEGF de către celulele tumorale, fie direct prin efectele oncogenelor, fie prin pierderea genelor supresoare tumorale, fie indirect ca rezultat al hipoxiei şi inducerea transcripţiei genelor induse de hipoxie. Alţi factori de creştere au, de asemenea, efecte pro-angiogenice, inclusiv factorul de creştere epidermică, factorul de creştere a fibroblastelor, PDGF, factorul de creştere transformator-a şi alţii.

Celulele tumorale trebuie să genereze energie şi să sintetizeze biomasă la rate mult mai mari decât celulele normale pentru a-şi susţine ratele ridicate de proliferare. Ca rezultat, celulele tumorale au frecvent rate ridicate de sinteză a proteinelor pentru a furniza toate proteinele structurale şi de semnalizare, rate ridicate de sinteză a acizilor graşi pentru a furniza lipide membranare structurale şi lipide de semnalizare şi rate mari de sinteză de nucleotide pentru a furniza suficient ADN şi ARN. Şi trebuie să facă acest lucru, în ciuda disponibilităţii reduse a nutrienţilor din cauza rezervelor vasculare reduse şi întrerupte. În special, metabolismul glucozei este modificat în mod unic în celulele tumorale. În celulele normale, glucoza generează ceva ATP în etapele metabolice iniţiale ale glicolizei pentru a genera piruvat. Piruvatul rezultat este apoi transportat în mitocondrii, unde suferă fosforilarea oxidativă de-a lungul lanţului de transport de electroni pentru a genera mai multe molecule de ATP. Metabolizarea glucozei prin fosforilarea oxidativă necesită oxigen, dar este un mod foarte eficient de generare a energiei din glucoză. Când disponibilitatea oxigenului este scăzută, celulele cresc rata de glicoliză, cu conversie finală în lactat, pentru a genera ATP. Celulele tumorale metabolizează de preferinţă glucoza prin rate ridicate de glicoliză şi producţie de lactat, chiar şi atunci când oxigenul este abundent. Această constatare contraintuitivă este numită efectul Warburg (Figura 5-10). Cerinţele crescute de energie ale celulelor tumorale şi mijloacele lor mai puţin eficiente de metabolizare a glucozei contează absorbţia crescută substanţială a glucozei de către celulele tumorale în comparaţie cu celulele normale. Această diferenţă largă în absorbţia glucozei formează baza

modalităţilor de imagistică radiologică care pot detecta tumorile prin imagistica acumulării de analogi de glucoză marcaţi radioactiv injectaţi la locurile tumorale din tot corpul. Un exemplu în acest sens este scanarea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) folosind [18F]-fluorodeoxiglucoză ca radiotrasor. Această tehnică imagistică este utilizată pe scară largă în oncologia clinică pentru a localiza tumorile mult mai precis decât este posibil cu tomografia computerizată (CT) convenţională.

FIGURA 5-10 Celulele normale metabolizează glucoza folosind glicoliză urmată de fosforilarea oxidativă în mitocondrii când oxigenul este abundent. Acest mod extrem de eficient de metabolism generează o mulţime de molecule de ATP din glucoză. Dacă aportul de oxigen este limitat, celulele transformă piruvatul în lactat şi cresc rata de glicoliză pentru a genera ATP, deşi acesta este un mod mult mai puţin eficient de generare a energiei. Se observă că celulele tumorale folosesc aceeaşi cale, mai puţin eficientă, de glicoliză, transformând piruvatul în lactat, chiar şi atunci când oxigenul este abundent şi, astfel, au rate glicolitice ridicate pentru a-şi satisface cerinţele energetice. Această observaţie se numeşte efectul Warburg.

Aminoacidul serină este unic important pentru celulele tumorale. Pe lângă rolul său în sinteza proteinelor, serina este metabolizată de celule pentru a furniza unităţi cu un singur carbon care pot sprijini sinteza nucleotidelor necesare pentru ADN şi ARN. Aminoacidul glutamina este, de asemenea, important pentru celulele tumorale. Pe lângă rolul său în sinteza proteinelor, glutamina joacă un rol important în generarea de energie, deoarece este abundentă în ser şi ţesuturi, poate fi uşor transportată în celule, iar metaboliţii săi pot genera energie pentru celulele tumorale prin ciclul Krebs. Deşi serina şi glutamina nu sunt aminoacizi esenţiali, celulele tumorale se bazează în mare măsură pe absorbţia lor pentru a satisface nevoile lor enorme de sinteză şi energie. Pe lângă absorbţia avidă a acestor aminoacizi din ser, un alt mod în care celulele tumorale se confruntă cu privarea ameninţată de nutrienţi este prin autofagie, care implică descompunerea organelelor celulare din autofagozomi pentru a genera aminoacizi şi alţi metaboliţi.

Celulele tumorale îşi reprogramează circuitele metabolice în primul rând pentru a satisface nevoile lor de sinteză şi energie. Cu toate acestea, această reprogramare are efecte secundare larg răspândite cu mult dincolo de producerea de biomasă şi energie. Mulţi dintre metaboliţii utilizaţi pentru a genera biomasă sau energie sunt, de asemenea, substraturi pentru modificarea post-translaţională a proteinelor, inclusiv acetilări, metilări şi glicozilări. Astfel de modificări post-translaţionale sunt coloana vertebrală a modificării cromatinei şi formează baza pentru reglarea epigenetică a genomului. Ca atare, metabolismul tumoral modificat este invariabil legat de dereglarea epigenetică a genomului tumoral, cu consecinţe pe scară largă pentru expresia genelor şi integritatea genomului. Unii dintre metaboliţii care sunt crescuţi substanţial în celulele tumorale şi promovează proprietăţi tumorigene au fost numiţi oncometaboliţi (Tabelul 5-5). Abordările

farmacologice de reducere a nivelurilor de oncometaboliţi oferă o nouă direcţie pentru terapia cancerului.

TABELUL 5—5 Oncometaboliţi găsiţi în mod obişnuit la niveluri ridicate în cancere.

O altă consecinţă a modificării programării metabolice în celulele canceroase este o dereglare a homeostaziei speciilor reactive de oxigen (ROS). Celulele normale folosesc mecanisme de protecţie pentru a minimiza nivelurile de ROS produse de lanţul de transport de electroni, deoarece nivelurile excesive de ROS pot deteriora proteinele, ADN-ul şi lipidele. Nivelurile crescute de ROS, care creează o situaţie denumită stres oxidativ, se găsesc în mod obişnuit în celulele tumorale şi par să joace un rol pro-tumorigenic. Stresul oxidativ poate funcţiona pentru a promova tumorigeneza prin creşterea leziunilor ADN şi a instabilităţii genomice şi prin inhibarea fosfatazelor proteice, promovând astfel semnalizarea tumorigenă. Cu toate acestea, nivelurile suficient de ridicate de ROS pot deteriora proteinele şi pot duce la apoptoză. Ca atare, celulele tumorale au, de asemenea, niveluri crescute de proteine antioxidante pentru a proteja împotriva nivelurilor letale de stres oxidativ. Celulele neoplazice trebuie să parcurgă o linie fină în reglarea stresului oxidativ.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce face ca celulele tumorale să reacţioneze la hipoxie?

Cum stimulează celulele tumorale creşterea vaselor de sânge?

Ce este efectul Warburg?

Ce este autofagia?

Ce fac oncometaboliţii care este dăunător?

ROLUL MICROBIOMULUI ÎN NEOPLAZIE

Corpul uman cuprinde atât compartimente de ţesut steril, cât şi o serie de compartimente anatomice nesterile. Acestea din urmă adăpostesc un număr gigantic de organisme bacteriene. Într-adevăr, numărul lor depăşeşte cu mult numărul de celule umane din organism. Aceste locuri nesterile includ pielea, cavitatea bucală şi nările, tractul gastro-intestinal, plămânul, vaginul, uterul şi tractul urogenital, cea mai mare populaţie de bacterii rezidă în tractul GI. Aşa-numitul microbiom se angajează adesea într-o relaţie simbiotică cu gazda umană; de exemplu, în facilitarea digestiei prin detoxifierea componentelor dietetice sau prin descompunerea carbohidraţilor altfel nedigerabili. Cu toate acestea, acum este evident că microbiomul se angajează şi în activităţi relevante pentru dezvoltarea bolilor umane, inclusiv cancerul. Aceste activităţi cresc incidenţa anumitor tipuri de cancer şi reduc incidenţa altora.

Microbiomul este foarte divers în conţinutul său, dar este, de asemenea, incredibil de divers în rândul indivizilor. Această diversitate este asociată cu factori dietetici, igienici, comportamentali şi de mediu. Această diversitate poate explica şi diferenţele mari observate în incidenţa cancerului în rândul populaţiilor din diferite naţiuni, culturi, continente şi perioade de timp. În plus, utilizarea frecventă a antibioticelor poate modifica compoziţia microbiomului, ceea ce poate afecta incidenţa diferitelor tipuri de cancer.

Mecanismele precise prin care bacteriile rezidente pot promova tumorigeneza nu sunt complet înţelese, dar au fost propuse mai multe mecanisme. Bacteriile pot secreta o serie de produse genotoxice, inducând deteriorarea ADN-ului în celulele epiteliale adiacente. Bacteriile pot genera metaboliţi care afectează programarea epigenetică în celulele epiteliale din apropiere. Ele pot secreta factori care interactioneaza direct cu proteinele de la suprafata sau in interiorul celulelor epiteliale. Ele pot influenţa semnalizarea celulară în moduri care promovează dezvoltarea schimbărilor neoplazice. Şi pot secreta factori care interferează cu supravegherea sistemului imunitar într-un mod nefavorabil, poate inhibă celulele efectoare imunitare care funcţionează pentru a detecta şi elimina celulele tumorale.

Cel mai definitiv exemplu care leagă microbiomul de cancer a fost specia bacteriană Helicobacter pylori. H pylori colonizează mucoasa gastrică a unui subgrup mare al populaţiei umane, iar prezenţa sa este asociată cu dezvoltarea gastritei şi un risc crescut de a dezvolta cancer epitelial gastric şi un tip de limfom gastric. Acest lucru este atribuit în mare măsură unui număr de factori de virulenţă secretaţi de H pylori care pot deteriora epiteliul gastric, precum şi unei producţii crescute de radicali liberi care pot deteriora ADN-ul celular. Microbiomul poate contribui la dezvoltarea cancerului nu numai prin conţinutul unei specii specifice care promovează cancerul, cum ar fi H pylori, ci şi prin modificarea abundenţei relative a diferitelor specii. De exemplu, o creştere a abundenţei speciilor de Fusobacterium a fost legată de dezvoltarea cancerelor colorectale, deşi mecanismele nu sunt încă bine înţelese.

CAUZE VIRALE ALE NEOPLAZIEI

Viruşii poartă material genetic şi îşi exprimă genele atunci când infectează celulele gazdă. Expresia acestor gene în celulele infectate poate duce la fenotipuri proliferative care acoperă spectrul de la creşteri benigne la cancere maligne. Diferite clase de virusuri au fost asociate cu tumorigeneza umană, inclusiv viruşi care poartă ADN sau ARN (Tabelul 5-6). Unii dintre aceşti viruşi sunt foarte răspândiţi şi chiar endemici în anumite zone ale lumii. De exemplu, virusurile hepatitei B şi C şi papilomavirusul uman (HPV) sunt printre cele mai răspândite; împreună, ele reprezintă o povară semnificativă a mortalităţii globale prin cancer. Se speră că cauzele virale ale mortalităţii prin cancer pot fi reduse prin strategii eficiente de vaccinare.

TABELUL 5—6 Viruşi umani oncogene.

HHV-8, herpesvirus uman-8; HPV, papilomavirus uman; HTLV, virusul leucemiei/limfomului cu celule T umane; KSHV. Herpesvirusul sarcomului Kaposi.

Viruşii pot promova tumorigeneza prin diferite mecanisme. Unii virusuri poartă gene care codifică proteine care vizează şi inactivează genele supresoare de tumori umane. Cel mai bine studiat exemplu este HPV, care se transmite prin contact sexual. HPV reprezintă multe tipuri de cancer ale orofaringelui şi regiunilor genitale, în special cancerele de col uterin şi anus. Deşi genomul HPV codifică multe gene, printre acestea se numără două gene, E6 şi E7, care sunt oncoproteine. Aceste oncoproteine interferează cu multe căi celulare. De exemplu, proteina E6 poate lega şi inactiva gena supresoare tumorale p53 în celulele umane, iar proteina E7 poate lega şi inactiva gena supresoare tumorală Rb. Această interferenţă oncoproteică reprezintă un alt mecanism decât mutaţia genomică pentru inactivarea supresoarelor tumorale în celulele umane. Proteinele E6 şi E7 interferează probabil şi cu alte căi celulare. Există mai mult de 100 de tulpini de HPV şi doar câteva sunt considerate „cu risc ridicat" în ceea ce priveşte promovarea cancerului. Diferenţele dintre tipurile de HPV cu „risc scăzut" şi „risc ridicat" par să fie legate de diferenţele dintre genele E6 şi E7 purtate de diferitele tipuri de HPV şi poate şi de nivelul lor de exprimare. Multe tipuri de HPV cu risc scăzut provoacă excrescenţe neoplazice, cum ar fi verucile benigne la nivelul pielii, picioarelor sau zonelor genitale, dar nu provoacă malignitate. Tipurile cu risc ridicat de HPV provoacă modificări precanceroase ale epiteliului cervical şi cancere invazive ale colului uterin, anusului şi orofaringelui.

Deşi unii virusuri, cum ar fi HPV, pot promova tumorigeneza direct prin oncogene codificate în genomul lor, alţi virusuri pot promova tumorigeneza indirect. Virusul hepatitei C (VHC) nu codifică o proteină care inactivează supresorii tumorii gazdei. Cu toate acestea, citotoxicitatea sa pentru hepatocite duce la inflamaţie cronică, stres oxidativ şi eventual fibroză şi ciroză; în acest caz, se crede că tumorigeneza este promovată indirect prin inflamaţia cronică persistentă.

METASTAZA CANCERULUI

Creşterea unei tumori maligne la locul său primar poate induce distrugerea locală a ţesutului, obstrucţia şi diverse alte simptome asociate. Dar, din moment ce tumora primară poate fi adesea îndepărtată chirurgical, aceste probleme de obicei nu ţin cont de letalitatea cancerului. În schimb, cel mai letal atribut al cancerului este înclinaţia sa pentru metastaze; adică răspândirea cancerului în alte zone ale corpului unde poate genera noi tumori. Metastaza nu urmează un model de distribuţie aleatorie; mai degrabă, fiecare tip de cancer favorizează metastaza la anumite organe. Cancerul de prostată metastazează aproape întotdeauna la oase. Melanoamele au o predilecţie pentru ficat şi creier. Chiar şi pentru un anumit cancer, diferite subtipuri metastazează de obicei la diferite organe. De exemplu, cancerele de sân de tip luminal (cele cu celule asemănătoare celulelor epiteliale [luminale] interioare care căptuşesc canalele mamare) metastazează de obicei până la os, în timp ce cancerele de sân de tip bazal (cele cu celule asemănătoare celulelor bazale care căptuşesc canalele) metastazează la ficat şi plămân.

Mecanismele care stau la baza metastazei celulelor tumorale la organe îndepărtate nu sunt complet clare. Celulele tumorale pot dobândi motilitate crescută, ceea ce le permite să se separe de masa tumorală primară. Astfel de celule necinstite pot călători apoi prin canalele limfatice, prin fluxul sanguin sau direct prin ţesuturile conjunctive. Unele celule tumorale epiteliale pot suferi un proces care le modifică fundamental modelele de exprimare a proteinelor citoscheletice şi de semnalizare pentru a semăna temporar cu celule mezenchimale mai flexibile. Acest proces reversibil, numit tranziţie de la epiteliu la mezenchimal, le poate permite să traverseze mai bine matricea extracelulară prin strângerea prin deschideri strânse, cum ar fi între celulele endoteliale, permiţându-le efectiv să intre în sistemul vascular şi să iasă în locuri îndepărtate şi, ulterior, să revină la starea lor epitelială iniţială. Motivul pentru care unele tumori par să prefere anumite locuri îndepărtate de metastază nu este bine înţeles. Dar se crede că anumiţi factori din locurile specifice de metastază oferă un micromediu fructuos pentru anumite celule tumorale. Aceasta a fost numită „ipoteza semințelor și a solului" pentru patogeneza metastazelor tumorale. Cu toate acestea, elementele specifice care constituie „sămânţa" şi „solul" nu sunt încă bine definite. Celulele tumorale pot exprima anumiţi receptori de chemokine, conducându-i către locuri în care liganzii lor de chemokine sunt abundenţi. Unele celule tumorale pot adăposti în anumite locuri îndepărtate care caută factori de creştere specifici pentru sprijin. Expresia receptorilor specifici de integrină poate favoriza legarea acestora la proteinele matricei la anumite locuri de organe. Măduva osoasă este un loc obişnuit pentru metastazarea multor tumori, posibil din cauza mediului bogat în factor de creştere şi a accesului uşor din fluxul sanguin.

În timp ce mecanismele care permit deplasarea și orientarea celulelor tumorale către anumite locuri îndepărtate sunt fundamental importante în mediarea metastazelor, aceste mecanisme reprezintă doar jumătate din procesul metastatic. Odată ce o celulă tumorală a ajuns la un loc îndepărtat, capacitatea sa de proliferare este insuficientă pentru a genera o nouă tumoare la locul metastazei. De fapt, majoritatea celulelor tumorale sunt incapabile să genereze o nouă tumoare la un loc îndepărtat. Capacitatea de a face acest lucru se găsește doar într-un subset foarte mic de celule tumorale, numite de obicei celule stem canceroase sau celule inițiatoare de tumori. Definirea și identificarea celulelor inițiatoare de tumoră și determinarea mecanismelor care le permit să genereze o tumoră complet nouă este o chestiune de studiu în curs.

Procesul de metastază urmează un model continuu de ramificare și însămânțare încrucișată (Figura 5-11). Metastazele multiple pot proveni dintr-o singură clonă ancestrală de celule dintr-o tumoră primară sau din clone ancestrale diferite din tumora primară. O metastază stabilită poate însămânța multe metastaze noi, servind în esență ca punct de ramificare în diseminarea metastatică. Acest proces poate continua apoi cu mai multe metastaze, care generează generații suplimentare de metastaze. În plus, celulele dintr-o metastază pot călători și ateriza pe un loc al unei alte metastaze preexistente, care este denumită încrucișarea metastazelor. Aceste modele de diseminare a tumorii, suspectate de zeci de ani, au fost confirmate doar recent prin analiza filogenetică a probelor genomice tumorale obținute din multe locuri anatomice diferite în studiile de autopsie ale pacienților decedați.

FIGURA 5-11 Clonele de celule tumorale selectate dintr-o tumoare primară pot însămânţa noi locuri de metastază. Clonele de celule tumorale selectate din aceste metastaze pot, la rândul lor, să semăneze locuri suplimentare de metastază, iar formarea de noi metastaze poate avea loc într-o manieră ramificată, cu linii independente care adăpostesc descendenţe mutaţionale diferite. Pe lângă însămânţarea de noi metastaze, celulele tumorale care se disemineză dintr-un loc metastatic pot încrucişa un alt loc metastatic deja stabilit.

HETEROGENITATEA CELULARĂ ÎN NEOPLAZIE

Modificările moleculare ale celulelor neoplazice şi comportamentul lor fenotipic este un proces în continuă evoluţie. Fiecare diviziune celulară poate duce la anomalii genomice suplimentare cu o varietate de consecinţe fenotipice. Anumite genotipuri au ca rezultat proliferarea, supravieţuirea sau alte atribute biologice care favorizează expansiunea clonală. Astfel de clone neoplazice pot depăşi în cele din urmă populaţia de celule tumorale şi pot schimba comportamentul clinic al acesteia. Acest proces de remodelare are loc în mod repetitiv cu diviziunile celulare recurente, recreând un proces asemănător cu evoluţia, deşi într-un interval de timp mult mai scurt. Atributele dobândite la începutul evoluţiei unui cancer includ proliferarea şi supravieţuirea sporite. Modificările dobândite la mijlocul evoluţiei includ capacitatea de a depăşi limitările spaţiale prin invadarea ţesuturilor înconjurătoare, capacitatea de a supravieţui în condiţii de oxigen scăzut şi puţini nutrienţi şi capacitatea de a se sustrage apărării imune a gazdei. Modificările dobândite mai târziu în progresia neoplaziei sunt capacitatea de a călători către organe îndepărtate şi capacitatea de a rezista tratamentelor anticancer.

Natura evolutivă a unui cancer cu cicluri repetate de proliferare celulară de-a lungul liniilor celulare în continuă expansiune creează eterogenitate în întreaga populaţie de celule tumorale. Eterogenitatea celulelor tumorale este o caracteristică comună a multor tipuri de cancer şi introduce o complexitate semnificativă în caracterizarea moleculară sau histologică a cancerelor. Tumorile pot avea unele zone cu diferenţiere slabă şi alte zone care sunt mai diferenţiate. Anumite regiuni pot adăposti activarea mutaţională a unei oncogene, în timp ce alte regiuni pot demonstra activarea unei oncogene diferite. Unele zone ale tumorii pot fi hipermetabolice sau hiperproliferative, în timp ce alte zone pot avea activităţi metabolice sau proliferative reduse. Eterogenitatea inerentă a unui cancer este o barieră considerabilă în calea tratamentului său eficient, deoarece fiecare tip de tratament poate afecta doar o subpopulaţie de celule tumorale. La un capăt extrem al eterogenităţii tumorii se află existenţa celulelor tumorale cu activitate metabolică şi proliferativă atât de scăzută încât sunt considerate a fi într-o stare de repaus. O astfel de repaus a celulelor tumorale poate dura o perioadă de mulţi ani, după care celulele se pot recupera, ducând la recidive târzii ale tumorilor care se credea anterior a fi eradicate.

Deşi multe (sau majoritatea) celulelor care apar din diviziunea celulelor canceroase însele se înmulţesc, modificările cu cicluri repetate de diviziune celulară duc adesea la pierderea unora dintre proprietăţile mai fundamentale ale celulelor canceroase ancestrale. De exemplu, multe celule tumorale nu pot da naştere unei noi tumori dacă sunt izolate şi reimplantate. De fapt, doar o mică parte din celulele canceroase par a fi capabile să înceapă noi colonii de celule canceroase dacă sunt izolate şi implantate în, sau metastazate într-un nou loc din corp. Astfel de celule, numite celule stem canceroase, de obicei nu proliferează la fel de repede ca majoritatea altor celule tumorale, dar sunt capabile de auto-reînnoire şi de a genera celule fiice care pot prolifera mai rapid şi pot produce noi tumori.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce sunt celulele stem canceroase?

Care este un exemplu de cauză bacteriană a cancerului uman?

Cum cauzează viruşii tumori?

Metastazele pot metastaza?

CLASIFICAREA NEOPLAZIEI

Termenii „neoplazie” şi „neoplasm” descriu un număr mare de boli umane cu caracteristici extrem de diverse. La primul nivel de clasificare, neoplasmele pot fi benigne sau maligne. Neoplasmele benigne sunt relativ simplu de denumit şi clasificat, deoarece sunt uşor de identificat ca o creştere excesivă a ţesutului normal uşor de identificat în care apar. Sufixul „-oma” este de obicei aplicat denumirii ţesutului primar pentru a descrie creşterea excesivă benignă a ţesutului. Exemplele includ „lipom” pentru a descrie un neoplasm benign al ţesutului adipos, „osteomul” pentru a descrie un neoplasm benign al osului şi „adenomul” pentru a descrie un neoplasm benign dintr-o mare varietate de ţesuturi epiteliale glandulare, cum ar fi colon, sân şi plămân. Clasificarea neoplasmelor maligne este mult mai complexă, deoarece morfologia lor nu seamănă adesea cu ţesutul lor de origine şi pot apărea şi în locurile anatomice ale metastazelor care nu reflectă organul lor de origine. Prin urmare, clasificarea neoplasmelor maligne (cancerelor) în categorii şi subcategorii este de mare valoare în diagnosticarea, studierea, înţelegerea şi dezvoltarea tratamentelor pentru acestea. Transformarea malignă implică dezvoltarea unui comportament celular anormal. În unele tipuri de cancer, anomaliile sunt mai subtile şi celulele canceroase îşi păstrează multe dintre funcţiile tisulare specializate. Aceste tipuri de cancer sunt denumite „bine diferenţiate”. În alte tipuri de cancer, anomaliile sunt extreme, astfel încât celulele canceroase se aseamănă puţin cu celulele normale din ţesutul lor primar. Astfel de cancere denumite „prost diferenţiate” dacă este dificil să-şi identifice ţesutul de origine prin examinare microscopică. În astfel de cazuri, pot fi necesari markeri moleculari pentru a identifica originea cancerului.

Cea mai largă clasificare a tumorilor se bazează pe cea mai fundamentală caracterizare a tipurilor de celule pe baza originilor lor embriologice primitive. În timpul dezvoltării

embrionare timpurii, se stabilesc trei linii celulare: ectoderm, endoderm şi mezoderm. Toate celulele ulterioare, inclusiv cele ale tumorilor adulte, pot fi urmărite la una dintre aceste trei origini celulare. Ca atare, tumorile sunt clasificate pe scară largă în categoriile de carcinom dacă provin din ţesuturi ectodermice sau endodermice sau sarcoame dacă provin din ţesuturi mezodermice. Chiar dacă sunt complet de nerecunoscut prin analiza morfologică, diferenţele fundamentale în exprimarea anumitor proteine, în special filamentele intermediare precum keratinele şi vimentina, vor identifica descendenţa de origine. Diferenţele fundamentale în biologia ţesuturilor endodermice sau ectodermice faţă de cea a ţesuturilor mezenchimale stau la baza diferenţelor vaste în cancerele care apar din aceste tipuri diferite de celule. Ţesuturile de origine endodermică şi ectodermică formează o mare parte din ţesuturile „prima linie" ale corpului (de exemplu, piele, tractul gastrointestinal, tractul respirator) care sunt expuse mediului exterior; sunt în contact cu microbiomul; şi au structuri celulare, polaritate şi funcţii adezive critice pentru funcţiile lor de „control la frontieră". (O excepţie notabilă este sistemul nervos, care apare şi precoce din ectoderm). Pe de altă parte, ţesuturile de origine mezenchimală sunt ţesuturi sterile, în general nu sunt expuse mediului şi sunt mai concentrate către funcţiile corporale care nu sunt direct legate de mediu.

Carcinoamele sunt cel mai frecvent tip de cancer şi includ toate cancerele comune ale ţesutului epitelial, cum ar fi cancerele pulmonare, de colon, de sân şi de prostată. Sarcoamele apar din tipurile de celule mezenchimale, predominant în ţesuturile conjunctive. Clasificarea ulterioară a carcinoamelor şi sarcoamelor se bazează pe organul de origine. La sugar şi copil în creştere, ţesuturile mezenchimale sunt foarte active în creştere şi remodelare, iar tumorile mezenchimale sunt frecvente (de exemplu, în muşchi, cartilaj, oase şi sânge). La adulţi, ţesuturile mezenchimale nu sunt foarte active, iar tumorile epiteliale sunt de departe cele mai frecvente (de exemplu, în plămâni, sâni, prostată şi colon). Afecţiunile maligne ale celulelor sanguine, inclusiv leucemiile şi limfoamele, sunt din punct de vedere tehnic un subtip de sarcoame, deoarece sunt de origine mezenchimală. Cu toate acestea, din cauza naturii foarte specializate a tipurilor de celule hematologice, acestea sunt în general grupate sub entitatea de „neoplasme hematologice". Evoluţiile în profilarea expresiei genice a tumorilor au permis clasificarea tumorilor pe baza portretelor moleculare caracteristice, iar lucrările ulterioare în acest domeniu pot duce la o clasificare complet nouă a tumorilor umane pe baza profilurilor lor de expresie genetică.

NEOPLAZIE EPITELIALA

Celulele epiteliale sunt într-o schimbare constantă, care provin dintr-un strat bazal care generează continuu noi celule. Stratul matur şi funcţional al celulelor îndeplineşte funcţii specializate de ţesut sau organ şi, odată cu senescenţa, este în cele din urmă desprins. Celulele epiteliale în proliferare observă în mod normal limitele anatomice, cum ar fi membrana bazală care stă la baza stratului bazal de celule din epiteliu. Potenţialul de a diviza, migra şi diferenţia este strict controlat. Stimulul de divizare poate fi autonom sau exogen ca răspuns la factorii din celulele adiacente sau îndepărtate. Semnalele şi factorii

inhibitori pot fi, de asemenea, prezenţi şi servesc pentru a funcţiona ca regulatori negativi pentru a verifica creşterea necontrolată. Fenotipul neoplazic al celulelor epiteliale poate fi văzut ca un spectru de la neoplazie hiperplazică la pre-invazivă la neoplazie sincer invazivă şi metastatică, aşa cum este ilustrat în Figura 5-12. Din cauza originilor lor embrionare, afecţiunile maligne de origine epitelială sunt denumite carcinoame. Hiperplazia poate fi un răspuns fiziologic normal în unele situaţii, cum ar fi cel care apare în mucoasa uterului ca răspuns la estrogeni înainte de faza ovulatorie a ciclului menstrual. Poate fi, de asemenea, o constatare patologică asociată cu o predispoziţie de a evolua spre carcinom invaziv. În astfel de cazuri de hiperplazie, există de obicei tulburări de maturare însoţitoare care pot fi recunoscute prin examinare microscopică. Aceste modificări sunt denumite displazie, hiperplazie atipică sau metaplazie, în funcţie de tipul de epiteliu în care sunt observate. Proliferarea mai agresivă fără capacitatea de a invada prin membrana bazală este denumită carcinom pre-invaziv sau carcinom in situ. Din punct de vedere tehnic, aceste celule nu au capacitatea de a invada membrana bazală şi de a metastaza, deşi pot evolua în timp spre carcinom invaziv. Termenul „carcinom invaziv" implică faptul că limitele tisulare, în special membrana bazală, au fost încălcate. Carcinomul metastatic apare prin sistemul limfatic către ganglionii limfatici regionali şi prin fluxul sanguin către organe îndepărtate şi alte ţesuturi. Acest model de metastază, totuşi, nu este unic pentru afecţiunile maligne epiteliale. În general, neoplasmele epiteliale au o tendinţă (variabilă) de a se răspândi la nodurile regionale, precum şi la locuri îndepărtate.

Din punct de vedere fiziopatologic, anumite caracteristici structurale şi funcţionale sunt dobândite de celulele maligne în cursul evoluţiei lor, aşa cum este prezentat în Tabelul 5-7. Ceea ce urmează în secţiunea următoare este o discuţie mai aprofundată a trei cancere epiteliale pentru a ilustra unele dintre principiile patofiziologice care stau la baza dezvoltării lor. Cancerul de colon este un exemplu de neoplasm epitelial pentru care evoluţia moleculară treptată a fost bine documentată, deoarece colonoscopia a permis leziunilor precursoare să fie uşor identificate, biopsiate şi studiate. Cancerul de sân este un tip de neoplasm cu subtipuri distincte determinate de factori biologici diferiţi. Iar cancerul pulmonar este un neoplasm epitelial asociat direct cu mutagenii de mediu şi condus de oncogene activate mutaţional.

TABELUL 5—7 Modificări fenotipice în progresia neoplaziei.

Instabilitatea genomică

Repararea ADN-ului afectată

Control aberant al punctului de control al ciclului celular

Proliferarea sporită

Creştere autonomă

Anomalii ale controlului ciclului celular

Răspuns exagerat la stimuli hormonali sau factori de creştere

Lipsa răspunsului la inhibitorii de creştere sau la inhibarea contactului celular

Evadarea sistemului imunitar

Modularea şi mascarea antigenului

Elaborarea moleculelor antagoniste ale răspunsului imun

Invazia ţesutului şi a stromei

Ataşarea la matricea extracelulară

Secreţia de enzime proteolitice

Recrutarea celulelor stromale pentru a produce enzime proteolitice

Pierderea coeziunii celulare

Abilitatea de a obţine acces şi ieşire din limfatice şi vasele de sânge

Motilitatea celulară îmbunătăţită

Recunoaşterea secvenţelor de proteine endoteliale

Modificări citoscheletice

Stabilireafocurilor metastatice

Aderenţa şi ataşarea celulelor

Tropism specific ţesuturilor

Capacitatea de a recruta vascularizaţia pentru a susţine creşterea tumorii primare sau metastatice

Rezistenţa la medicamente

Alterarea metabolismului medicamentului şi inactivarea medicamentului

Sinteza crescută a enzimelor vizate

Eflux crescut de medicamente

Repararea îmbunătăţită a daunelor ADN

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este diferenţa dintre carcinom şi sarcom?

Ce este carcinomul in situ?

Carcinom de colon

Modelul alterărilor genetice treptate în cancer este cel mai bine ilustrat prin observarea leziunilor colonului în diferite stadii de progresie spre malignitate. Anumite modificări genetice se găsesc frecvent în adenoamele în stadiu incipient, în timp ce altele tind să apară mai frecvent în stadiile ulterioare ale tumorigenei sau după dezvoltarea carcinomului invaziv. Cronologia modificărilor genotipice şi fenotipice în timpul dezvoltării cancerului de colon este prezentată în Figura 5-13. Aceste modificări sunt în concordanţă cu conceptul că modificările fenotipice în serie, determinate de modificări genetice în serie, trebuie să apară într-o celulă pentru ca aceasta să prezinte proprietăţi maligne complete (invazive şi metastatice).

Cel mai timpuriu defect molecular în patogeneza cancerului de colon este activarea căii de semnalizare Wnt, care are loc prin dezvoltarea mutaţiilor somatice în gena supresoare a tumorii APC în mucoasa colonică normală. Acest lucru duce la proliferarea anormală a celulelor şi la etapele iniţiale în neoplazie care duc la formarea de polipi în colon. Într-un moment incipient al formării polipilor, căile de semnalizare ale receptorului factorului de creştere sunt activate. Acest lucru are loc prin activarea mutaţională a oncogenelor de transducţie a semnalului KRAS, NRAS sau BRAF, care îndepărtează în continuare restricţiile asupra proliferării celulare şi permit polipilor să crească. Următorul pas în tumorigeneză sunt mutaţiile genelor implicate în calea de semnalizare a TGF-p. Acest lucru dereglează şi mai mult modelele de creştere şi proprietăţile polipilor în creştere. Deleţia sau pierderea expresiei genei DCC este frecventă în progresia către cancerele de colon invazive. Proteina DCC este o proteină transmembranară a superfamiliei imunoglobulinelor şi poate fi un receptor pentru anumite molecule extracelulare care ghidează creşterea celulară şi/sau apoptoza. Inactivarea mutaţională a TP53 perturbă punctele de control ale ciclului celular, împiedică apoptoza şi are loc într-o etapă târzie a progresiei către un fenotip de cancer invaziv. Genele responsabile în mod specific de progresia ulterioară la un fenotip metastatic nu sunt încă bine înţelese.

În paralel cu aceste anomalii secvenţiale în reglarea proliferării celulare, cancerele de colon dobândesc şi defecte în mecanismele care protejează stabilitatea genomică. Acestea apar în general de-a lungul unuia dintre cele două mecanisme. În unele tipuri de cancer de colon, anomaliile sunt rezultatul mutaţiilor în genele de reparare a nepotrivirii. Genele de reparare a nepotrivirii sunt o familie de gene implicate în „corecrea" ADN-ului şi corectarea erorilor de încorporare în timpul replicării; acestea includ MSH2, MLH1, PMS1 şi PMS2. Tumorile cu

mutaţii în genele de reparare a nepotrivirii efectuează replicarea ADN-ului cu multe erori şi astfel aceste tumori dezvoltă mii de mutaţii, rezultând ceea ce se numeşte fenotip hipermutator. Acest fenotip poate fi detectat printr-un test de instabilitate a microsateliţilor (MSI) bazat pe PCR, în care fenotipul tumorii hipermutatoare va testa MSI ridicat. În cancerele de colon care nu sunt mari MSI, instabilitatea genomică apare ca urmare a mutaţiilor în genele de instabilitate cromozomială (CIN). Datorită capacităţii lor afectate de a păstra structura şi conţinutul cromozomilor, aceste tumori au pierderi sau câştiguri de segmente mari de cromozomi sau cromozomi întregi şi sunt extrem de aneuploide.

Achiziţia treptată a anomaliilor genetice descrise mai sus este asociată cu modificări ale comportamentului fenotipic al mucoasei colonului. Cea mai timpurie schimbare în progresia către cancerul de colon este o creştere a numărului de celule (hiperplazie) pe suprafaţa epitelială (luminală). Aceasta produce un adenom, care este caracterizat prin celule care formează glandele care prezintă creşteri în dimensiune şi număr de celule, dar nu invadează structurile înconjurătoare (Figura 5-14). Probabil, aceste modificări sunt rezultatul proliferării sporite şi al pierderii controlului ciclului celular, dar apar înainte de dobândirea capacităţii de a invada ECM. Modificări displazice suplimentare, cum ar fi pierderea producţiei de mucină şi polaritatea celulară modificată, pot fi prezente într-un grad variabil. Unele adenoame pot continua să se mărească şi în cele din urmă să progreseze la carcinom invaziv. O caracteristică timpurie asociată cu arhitectura perturbată chiar înainte de apariţia invaziei este dezvoltarea de noi vase fragile sau distrugerea vaselor existente, care poate provoca sângerări microscopice. Acest lucru poate fi testat clinic cu testele de sânge ocult în fecale utilizate pentru diagnosticarea precoce a cancerului de colon pre-invaziv şi invaziv. Toate modificările fenotipice nu pot fi explicate printr-o anomalie genetică cunoscută şi nici toate modificările genetice identificate nu au un rezultat fenotipic cunoscut. Cu toate acestea, natura în trepte a anomaliilor genotipice şi fenotipice este bine stabilită şi susţine puternic legătura mecanicistă dintre aceste procese paralele.

FIGURA 5—14 Marginea unui polip adenomatos, care prezintă modificări adenomatoase (stânga), comparativ cu glandele mucoase normale (dreapta). Modificarea adenomatoasă se caracterizează prin creşterea dimensiunii şi stratificarea nucleelor şi pierderea mucinei citoplasmatice. Observaţi dispunerea nucleelor adenomului perpendicular pe membrana bazală (polaritate). (Reprodus, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al. Concise Pathology, ed. a 3-a.

Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Alte modificări funcţionale în celulă şi ţesutul înconjurător se manifestă şi în etapele pre-invazive şi invazive. Odată ce membrana bazală este pătrunsă de celulele maligne invazive, se poate obţine acces la limfaticele regionale şi se poate răspândi la ganglionii limfatici

pericolici regionali. Intrarea celulelor în fluxul sanguin poate duce la răspândirea la distanţă într-un model care reflectă drenajul venos. Prin urmare, răspândirea hematogenă de la tumorile primare de colon la ficat este obişnuită, în timp ce tumorile rectale se diseminează de obicei către ficat, plămâni şi os. În plus faţă de considerentele anatomice, poate exista un tropism specific al celulelor maligne mediat de proteinele de suprafaţă care determină celulele să se adăpostească în mod preferenţial în anumite organe sau locuri.

Epiteliul colonic este specializat pentru a secreta proteine de mucus şi pentru a absorbi apa şi electroliţii (Capitolul 13). Menţinerea unei bariere luminale strânse, diferenţele de încărcare intracelulară şi capacitatea de a exclude toxinele sunt funcţii specializate suplimentare. Unele dintre aceste funcţii sunt menţinute în progresia către neoplazie şi pot contribui la un fenotip specific al celulei maligne. Un exemplu este expresia unei proteine membranare transportoare, MDR-1, prezentă pe mai multe tipuri de epiteliu, inclusiv pe colon. Se ştie că MDR-1 provoacă efluxul mai multor compuşi din celule, probabil ca mecanism de protecţie pentru a exclude toxinele. În cancerul de colon avansat, această proteină poate contribui la rezistenţa relativă a acestui şi a altor tipuri de tumori la o varietate de agenţi chimioterapeutici transportaţi de MDR-1. În unele cazuri, activarea unui antigen carcinoembrionar latent care codifică gene (CEA) poate duce la niveluri măsurabile ale proteinei CEA în serul pacienţilor cu cancer de colon localizat sau metastatic (precum şi alte adenocarcinoame).

Cronologia şi frecvenţa transformării celulelor epiteliale normale de colon în cancer de colon este determinată de natura stocastică a mutaţiilor genetice şi de multitudinea de astfel de mutaţii necesare pentru ca fenotipul malign complet să devină manifest. Acest proces poate fi accelerat atât de evenimente endogene, cât şi de evenimente exogene. Evenimentele endogene explică susceptibilitatea moştenită la cancerul de colon, în timp ce evenimentele exogene reprezintă factorii care contribuie la dieta şi mediul la cancerul de colon.

În mod endogen, dacă una dintre mutaţiile necesare este preexistentă în ADN-ul germinal dobândit la concepţie, atunci acel individ începe viaţa cu celule epiteliale ale colonului deja bine de-a lungul căii de tumorigeneză. De exemplu, gena APC, care este una dintre cele mai timpurii gene cu mutaţii în timpul tumorigenezei colonului, este mutată genetic în linia germinativă a unor familii. Membrii familiei care moştenesc această genă APC mutantă dezvoltă sindromul clinic al polipozei adenomatoase familiale (FAP), caracterizat prin dezvoltarea de polipi de colon extrem de numeroşi şi eventual dezvoltarea cancerului de colon la o vârstă fragedă. Mutaţiile altor gene, cum ar fi MSH2 sau MLH1, care sunt implicate în repararea nepotrivirii ADN-ului, sunt, de asemenea, observate în linia germinativă a unor familii. Membrii familiei care moştenesc aceste gene mutante dezvoltă sindromul clinic al cancerului colorectal ereditar non-polipoz (HNPCC). Acest sindrom se caracterizează şi printr-o frecvenţă ridicată a dezvoltării cancerului de colon, deşi cu mai puţini polipi şi o vârstă mai înaintată la debut decât cea observată în FAP.

În mod exogen, dezvoltarea mutaţiilor în celulele epiteliale de colon poate fi, de asemenea, accelerată de compuşi chimici din lumenul intestinului sau din fluxul sanguin. Acestea

includ substanţe chimice derivate din flora colonică bacteriană, din alimente ingerate sau din metaboliţi endogeni, cum ar fi fecapentaenele, 3-cetosteroizii şi benzo[a]pirenii, care sunt mutageni. Nivelurile acestor substanţe pot fi reduse prin diete sărace în grăsimi şi bogate în fibre; mai multe studii epidemiologice confirmă că astfel de diete reduc riscul de cancer de colon.

Factorii dietetici şi de mediu pot interacţiona, de asemenea, cu modificări genetice moştenite pentru a promova dezvoltarea cancerului de colon. În special, pot exista gene moştenite, care, prin ele însele, provoacă doar o uşoară creştere a incidenţei cancerului de colon şi, prin urmare, nu creează grupuri familiale de cazuri de cancer de colon. Dar aceste gene pot promova dezvoltarea cancerului de colon la anumite persoane expuse anumitor factori de risc alimentar sau de mediu.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele dintre genele mutante în evoluţia cancerelor de colon?

Cum apare deficienţa de reparare a nepotrivirii în cancerele de colon?

Ce cauzează polipoza adenomatoasă familială?

Carcinom mamar

Sânul feminin este o glandă specializată care suferă cicluri repetate de modificări induse de factori de creştere şi hormoni care definesc diferitele stadii de dezvoltare a sânilor (adică, fetală, pubertară, menstruală, asociată sarcinii, creştere lactaţională şi involuţie postlactaţională). Dereglarea acestei biologii complexe conduce la un grup divers de boli neoplazice ale sânilor legate inerent de factorul de creştere sau semnalizarea hormonală. Acestea variază de la modificări fibrochistice benigne ale sânului până la tumori maligne ale sânului. Trei căi moleculare definite pe scară largă par a fi relevante pentru patofiziologia cancerelor de sân: semnalizarea hormonală, semnalizarea factorului de creştere şi căile de reparare a ADN-ului.

Semnalizarea hormonală

Utilizarea prelungită a terapiilor cu estrogeni şi progesteron exogeni, utilizate de obicei pentru a amâna menopauza, este un factor de risc pentru cancerul de sân care implică în mod clar calea de semnalizare hormonală. În schimb, expunerea redusă la estrogen şi progesteron protejează împotriva dezvoltării cancerului de sân. Acest lucru a fost demonstrat pe modele animale ovariectomizate de carcinogeneză mamară şi confirmat de studii clinice care demonstrează că femeile care au suferit ooforectomie la o vârstă fragedă au o reducere semnificativă a riscului de a dezvolta cancer de sân pe parcursul vieţii. Succesul clinic al terapiilor anti-estrogenice oferă dovada de principiu a rolului esenţial al semnalizării estrogenului în patogenia cancerului de sân. Agenţii care inhibă producţia de estrogen sau capacitatea estrogenului de a activa receptorul nuclear de estrogen (ER) sunt foarte eficienţi în reducerea dezvoltării cancerului de sân sau în oprirea progresiei

cancerelor de sân pre-invazive, invazive sau metastatice. Cu toate acestea, deşi rolurile centrale ale estrogenului şi ale ER în patogeneza cancerului de sân sunt acum bine stabilite, dovezile până în prezent nu implică etiologic anomalii genetice ale estrogenului, ale ER sau ale genelor ţintă ale ER din aval în dezvoltarea cancerului de sân şi, prin urmare, nici estrogenul, nici ER nu sunt considerate oncogene. Se pare că semnalizarea ER este o cale fiziologică existentă în celulele epiteliale mamare a cărei activitate continuă de semnalizare este favorabilă sau poate chiar necesară pentru etapele de transformare declanşate de factorii încă necunoscuţi ai procesului neoplazic. Cu toate acestea, spre deosebire de oncogene, semnalizarea estrogenului este în mod clar insuficientă pentru a iniţia tumorigeneză, deoarece sânii tuturor femeilor sănătoase sunt în mod constant sub semnalizare estrogenică activă, fără dezvoltarea tumorilor.

Cu toate acestea, importanţa căii de semnalizare a estrogenului nu se extinde la toate cancerele de sân, deoarece jumătate din toate cancerele de sân par să demonstreze pierderea activităţii acestei căi de semnalizare sau nicio expresie a ER. Unii cercetători cred că cancerul de sân ER-negativ este o boală diferită, cu o fiziopatologie alternativă. Cel mai probabil, există paşi moleculari precoce comuni în dezvoltarea cancerelor de sân ER-pozitive şi ER-negative; cu toate acestea, la o etapă timpurie sau intermediară, aceste căi diverg, ducând la dezvoltarea cancerelor de sân cu fenotipuri distinct diferite.

Semnalizarea factorului de creştere

O serie de căi de semnalizare a factorilor de creştere sunt implicate în patofiziologia cancerelor de sân. Factorul de creştere IGF-1 este un regulator important al biologiei glandelor mamare, iar nivelurile serice crescute de IGF-1 sunt asociate cu un risc crescut de cancer de sân. Cu toate acestea, anomalii ale receptorului IGF1 nu sunt observate în cancerele de sân. Mult mai direct implicaţi sunt receptorii factorului de creştere din familia receptorului factorului de creştere epidermic uman (HER). Amplificarea genei ERBB2 (aka HER2) şi supraexprimarea proteinei HER2 sunt frecvente în cancerele de sân pre-invazive şi invazive. Supraexprimarea genei EGFR (aka HER1) este, de asemenea, observată cu mai puţină frecvenţă. Receptorii familiei HER activează o serie de căi de semnalizare în aval, inclusiv căi proliferative, apoptotice şi metabolice. O cale importantă în aval este calea de semnalizare PI3K/Akt. Componentele acestei căi sunt, de asemenea, activate mutaţional în cancerele de sân. De fapt, protooncogena PIK3CA, care codifică subunitatea catalitică a PI3K, este gena cea mai frecvent mutată în cancerele de sân. Proto-oncogena AKT1 şi gena supresoare tumorală PTEN sunt, de asemenea, modificate mutaţional sau epigenetic în cancerele de sân, activând această cale de semnalizare importantă. Intermediarii căii de semnalizare a receptorului factorului de creştere sunt în mare parte oncogene şi, din cauza activităţilor lor anormale, nu sunt de obicei observaţi în forma lor mutantă în linia germinativă a indivizilor. Cu toate acestea, alelele mutante ale genei supresoare tumorale PTEN pot fi observate în linia germinativă a unor linii familiale, provocând sindromul Cowden, cu riscul său ridicat de cancer de sân şi alte tumori.

Căile de reparare a ADN-ului

Pierderea stabilităţii genomice este, de asemenea, un eveniment comun în patogeneza multor cancere de sân. Multe dintre genele implicate în menţinerea integrităţii ADN sunt gene supresoare de tumori şi astfel sunt implicate atât în patogenia cancerelor de sân la nivel familial prin transmiterea liniei germinale a alelelor mutante, cât şi în patogeneza cancerelor de sân sporadice prin mutaţia somatică la nivel de ţesut. Genele BRCA1 şi BRCA2 reprezintă majoritatea cancerelor de sân familiale. Alelele mutante ale acestor gene sunt observate la 0,2-2% din diferitele populaţii etnice şi conferă un risc pe viaţă de a dezvolta cancer de sân de până la 70%. Mutaţiile acestor gene sunt, de asemenea, asociate cu o incidenţă mare a cancerului ovarian la femei şi cu o incidenţă crescută a cancerului de prostată, melanoamelor şi cancerului de sân la bărbaţi. Ambele gene funcţionează ca gene supresoare de tumori, astfel încât tumorile mamare conţin atât anomalia moştenită într-o alelă, cât şi o pierdere somatică a alelei rămase. Cazurile sporadice (nefamiliale) de cancer de sân pot conţine, de asemenea, mutaţii BRCA1 sau pot avea anomalii în alte proteine care interacţionează cu BRCA1 pentru a efectua funcţii de reparare a ADN-ului care implică rupturi dublu-catenar în ADN. Gena TP53, de asemenea, implicată în detectarea şi răspunsul la deteriorarea ADN-ului, este, de asemenea, frecvent mutată în cancerele cu defecte BRCA1 sau BRCA2. Existenţa unei gene TP53 mutante în linia germinativă poartă, de asemenea, un risc foarte mare şi un debut precoce al cancerului de sân, definind o grupare familială de cancere cunoscută sub numele de sindrom Li-Fraumeni. Alte gene supresoare tumorale implicate în detectarea sau răspunsul la deteriorarea ADN-ului sunt, de asemenea, implicate în patogeneza cancerelor de sân. Gena PALB2, care lucrează în parteneriat cu BRCA2 în repararea ADN-ului, este, de asemenea, mutată în linia germinativă a altor linii familiale, conferind un risc ridicat de cancer de sân şi pancreas. Gena ATM, implicată şi în răspunsul la deteriorarea ADN-ului, este mutată în alte tipuri de cancer de sân şi, atunci când este inactivată în linia germinativă, duce la sindromul clinic de ataxie-telangiectazie, caracterizat prin sensibilitate extremă la radiaţii şi predispoziţie la cancer. Există multe alte gene implicate în repararea ADN-ului, care, atunci când sunt mutate, pot contribui la patogeneza cancerelor de sân. Cu toate acestea, multe dintre acestea au doar penetranţă modestă sau scăzută (adică conferă doar o creştere modestă sau uşoară a riscului de cancer de sân), şi astfel identificarea şi asocierea lor cu riscul de cancer este mai dificil de stabilit şi va dura mulţi ani pentru a identifica toate astfel de gene. Unele care au fost identificate până acum includ RAD51C, CHEK2 şi BRIP1.

Evoluţia celulară a cancerului de sân

Cancerul de sân este aproape întotdeauna rezultatul transformării maligne a celulelor epiteliale secretoare. Epiteliul secretor normal al sânului este format din două straturi: stratul mio-epitelial bazal şi stratul epitelial luminal. Aceste straturi pot fi identificate prin modelele lor caracteristice de exprimare a filamentelor de keratina. Identitatea celulei de origine a cancerelor de sân a fost dezbătută de zeci de ani şi nu a fost încă complet definită. Înţelegerea noastră actuală sugerează că toate cancerele de sân apar dintr-un subset de celule din stratul epitelial luminal. Cu toate acestea, în cursul tumorigenezei, unele cancere de sân pot de-diferenţia şi, în cele din urmă, pot dezvolta trăsături caracteristice ale celulelor stratului bazal.

Anomaliile epiteliului ductal sunt evidente chiar înainte de apariţia stărilor hiperproliferative care prezintă un număr şi straturi excesive de celule luminale. Anomaliile genetice stau probabil la baza celei mai timpurii forme de patologie ductală, numită atipie plată, în care arhitectura normală a epiteliului cu un singur strat este păstrată, deşi populaţia celulară este înlocuită cu celule atipice. Evoluţia ulterioară moleculară duce la hiperplazie, carcinom in situ şi cancer invaziv (Figura 5-15).

Celulele bazale

Celulele luminale

FIGURA 5—15 Evenimentele genetice timpurii duc la înlocuirea proliferativă a epiteliului ductal, dar nu la creşterea excesivă. Evenimentele genetice suplimentare duc la creşterea progresivă şi anormală (hiperplazie, apoi carcinom in situ) şi în cele din urmă la carcinom ductal invaziv. Modificările cromatinei sunt evidente în nuclei de la început şi sunt una dintre caracteristicile atipiei.

Subtiparea cancerului de sân după morfologie sau expresie a receptorilor

Cancerele de sân sunt extrem de eterogene în morfologie şi biologie. O boală atât de diversă necesită sisteme de clasificare pentru a o înţelege şi gestiona mai bine. Într-adevăr, au fost propuse multe sisteme de clasificare. Figura 5-16 le prezintă pe cele mai comune trei: clasificarea subtipurilor histologice, clasificarea subtipurilor clinice şi, pe baza profilurilor de expresie a genelor, caracterizarea biologică („subtipuri intrinseci"). Aceste clasificări diferite reflectă diferite biologii, prognoze şi răspunsuri la terapii specifice.

FIGURA 5-16 Cancerele de sân sunt clasificate frecvent folosind diferite sisteme de clasificare. Trei sunt prezentate aici - subtipuri histologice (stânga sus), subtipuri intrinseci (dreapta sus) şi subtipuri clinice (jos) - cu incidenţa lor proporţională afişată prin diagramă circulară. Subtipurile clinice, utilizate pe scară largă în managementul clinic, nu împart cancerele de sân în categorii exclusive, astfel încât un cancer poate fi atât ER/PR pozitiv, cât şi HER2 pozitiv (adică, HER2 amplificat), aşa cum se arată în zona de suprapunere din diagrama circulară de jos.

Cel mai vechi sistem este clasificarea subtipurilor histologice a cancerului de sân. Prin morfologiile lor distincte, majoritatea cancerelor de sân pot fi clasificate ca carcinoame ductale, o minoritate ca carcinoame lobulare şi câteva procente ca alte subtipuri rare. Atât cancerele in situ, cât şi cele invazive se încadrează în aceste două subtipuri. Carcinoamele ductale prezintă diferite grade de formare a tubilor, dar carcinoamele lobulare şi-au pierdut capacitatea de a forma tubuli. Acest lucru se datorează unei eşecuri în ataşarea celulelor celulare ca o consecinţă a pierderii mutaţionale a proteinei de adeziune celulară E-caderina. În timp ce carcinoamele ductale formează tumori solide dense, carcinoamele lobulare

adesea nu. În schimb, carcinoamele lobulare cresc ca infiltrate deconectate şi difuze ale celulelor; în consecinţă, acestea sunt de obicei mult mai greu de detectat manual şi radiografic.

Un alt sistem de clasificare a cancerelor de sân este în funcţie de expresia lor a ER sau PR şi amplificarea HER2. Acest sistem de subtipuri clinice este favorizat de clinicieni, deoarece este direct legat de opţiunile de tratament. Cancerele de sân ER- sau PR- pozitive pot fi tratate cu terapii anti-estrogenice. Cancerele de sân amplificate cu HER2 sunt etichetate clinic HER2 pozitiv şi pot fi tratate cu terapii care vizează HER2. Cancerele de sân cărora le lipsesc toate cele trei caracteristici se numesc cancere de sân „triplu negative"; sunt importante de identificat deoarece nu există încă opţiuni de terapie ţintită pentru ei. Subtipizarea clinică prin expresia receptorului nu defineşte subtipuri exclusive, deoarece expresia receptorului hormonal şi amplificarea HER2 pot fi prezente în acelaşi cancer; astfel, subtipurile ER-pozitiv, PR-pozitiv şi HER2-amplificate se suprapun.

Subtiparea cancerului de sân prin analiză transcriptomică

Dezvoltarea tehnicilor pentru determinarea simultană a expresiei a 10.000 sau mai multe gene a revoluţionat modul în care pot fi clasificate cancerele. Acest tip de analiză a transcriptomului la nivelul genomului arată că cancerele de sân pot fi clasificate după semnături moleculare în cel puţin patru subtipuri intrinseci: asemănător bazal, luminal A, luminal B şi îmbogăţit cu HER2. Aceste subtipuri moleculare au o semnificaţie prognostică puternică, subtipul luminal A având cel mai bun prognostic, iar subtipul bazal cel mai rău prognostic. Subtipurile sunt, de asemenea, legate de caracteristici mecanice specifice. Subtipului bazal îi lipseşte un atribut molecular unificator, dar semnul său distinctiv este o cantitate semnificativă de instabilitate genomică. Subtipul îmbogăţit cu HER2 este legat de amplificarea şi supraexprimarea oncogenei ERBB2 (HER2) şi de evenimentele de semnalizare în aval asociate acesteia. Cele două subtipuri luminale sunt caracterizate prin expresia genelor legate de ER, iar funcţia ER joacă un rol important în aceste tipuri de cancer. Cele patru subtipuri intrinseci simulează vag subtipurile clinice ale cancerului de sân, deoarece profilurile de expresie a genelor sunt în mare măsură determinate de ER sau HER2.

Pe lângă semnificaţia sa prognostică, această analiză a cancerelor de sân prin semnături moleculare are valoare predictivă în ceea ce priveşte sensibilitatea fiecăruia la diferite tratamente anticancerigene. Într-adevăr, diferite semnături de gene predictive au fost dezvoltate ca teste comerciale pentru probele clinice de cancer de sân şi pot oferi scoruri de prognostic şi predictiv validate, permiţând o planificare mai personalizată a tratamentului pentru pacienţii individuali.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele dintre căile moleculare implicate în patogenia cancerului de sân?

Care sunt unele dintre genele liniei germinale care cauzează cancerul de sân familial?

Câte tipuri de cancer de sân există?

Care este rolul HER2 în cancerul de sân?

Carcinom pulmonar

Cancerul pulmonar este cea mai mare cauză de mortalitate prin cancer la nivel mondial. Acest lucru se datorează faptului că epiteliul pulmonar este foarte expus la agenţii cancerigeni de mediu, în special cei din fumul de tutun. Expunerea la aceşti agenţi cancerigeni induce mutaţii genetice în epiteliu de-a lungul întregului tract respirator. De fapt, la fumători, chiar şi epiteliul respirator cu aspect normal adăposteşte mutaţii genetice cu mult înainte de debutul cancerului pulmonar. Ca atare, cancerul pulmonar este un exemplu de cancer care este precedat de un defect al câmpului genetic şi care provine din acesta (vezi Figura 5-1). Și, deoarece mutațiile genetice persistă în epiteliul respirator timp de ani de zile după renunţarea la fumat, fumătorii rămân expuşi riscului de cancer pulmonar până la două decenii după renunţarea la fumat.

Căile respiratorii sunt căptuşite de diferite tipuri de celule epiteliale, cu epiteliul bronşiolar care căptuşeşte pasajele conductoare şi protectoare ale căilor aeriene superioare şi bronhiolele inferioare şi epiteliul alveolar care căptuşeşte alveolele distale (Figura 5-17). Cel puţin patru tipuri distincte de cancer se dezvoltă în plămâni, care provin din celule distincte de origine din epiteliul respirator bronhiolar şi alveolar. Se crede că cancerele pulmonare cu celule scuamoase apar din celulele progenitoare bazale care căptuşesc epiteliul bronhiolar. Acestea suferă modificări metaplazice pentru a dezvolta diferenţierea scuamoasă. Se crede că cancerele pulmonare cu celule mici apar din celulele neuroendocrine pulmonare găsite împrăştiate în bronhiole. Se crede că adenocarcinoamele apar din celulele alveolare de tip 2, despre care se crede că au capacitatea de progenitor. Cancerul pulmonar cu celule mari este un termen colectiv aplicat subtipurilor mai rare de cancer pulmonar. În conformitate cu localizarea celulelor lor de origine, cancerele pulmonare cu celule scuamoase şi cu celule mici sunt frecvent întâlnite în zonele mai centrale ale plămânilor, în timp ce adenocarcinoamele apar frecvent în regiunile distale ale plămânilor. Deoarece cancerele pulmonare cu celule mici provin dintr-o celulă de origine distinctă (neuroendocrină) şi comportamentul lor biologic este, de asemenea, foarte diferit, celelalte trei tipuri sunt de obicei denumite în mod colectiv cancer pulmonar fără celule mici pentru a le diferenţia clar de cancerul pulmonar cu celule mici.

Spre deosebire de cancerul de colon, în care mutaţiile genice apar într-o anumită secvenţă temporală şi guvernează dezvoltarea stadiilor progresive ale patologiei celulare, mutaţiile survenite în procesul de tumorigeneză pulmonară nu urmează o ordine secvenţială; în schimb, epiteliul respirator pre-neoplazic este poate cel mai bine descris ca experimentând o acumulare de mutaţii. De exemplu, adenocarcinoamele pulmonare sunt precedate

frecvent de leziuni pre-neoplazice numite hiperplazie adenomatoasă atipică; celulele lor găzduiesc frecvent aceleaşi mutaţii oncogene găsite în adenocarcinoamele ulterioare.

Au fost identificate numeroase oncogene care conduc la boli pentru subseturi de adenocarcinoame şi cancere pulmonare cu celule scuamoase. Aceste subseturi se exclud unele de altele, fiecare definind un adevărat subtip molecular de cancer pulmonar (Figura 5-18). Fiecare dintre aceste oncogene este activată de diferite evenimente genomice, cum ar fi fuziunile genelor care au loc ca urmare a translocării cromozomilor, deleţii interne, mutaţii punctuale sau amplificări ale genelor. Dezvoltarea subtipului molecular cu mutaţie KRAS este puternic asociată cu fumatul, în timp ce dezvoltarea subtipurilor moleculare cu mutaţie KRAS şi a altor subtipuri moleculare cu mutaţie kinază este mai frecvent observată la nefumători. Carcinogenii din tutun induc mutaţii punctiforme în ADN, iar activarea KRAS are loc printr-o astfel de mutaţie punctiformă. Alte oncogene necesită de obicei deleţii sau evenimente de fuziune în ADN pentru a deveni activate, dar acestea nu sunt tipice pentru deteriorarea indusă de tutun. Natura de conducere tumorală a multor dintre aceste oncogene a fost acum confirmată de răspunsul dramatic la terapia cu inhibitori selectivi ai acestora. Se lucrează în desfăşurare pentru a descoperi încă alte subtipuri moleculare de cancer pulmonar. Multe dintre aceste subtipuri de cancer pulmonar definite de oncogene sunt destul de rare ca incidenţă, dar identificarea lor este critică, deoarece poate duce la terapii raţionale cu beneficii terapeutice substanţiale. Astfel, managementul diagnostic şi terapeutic actual al cancerului pulmonar este un prim exemplu de medicină personalizată.

FIGURA 5-18 Cele patru tipuri de cancer pulmonar sunt prezentate în diagrama centrală circulară în funcţie de incidenţa lor relativă. Deoarece cancerele pulmonare cu celule mici derivă dintr-o origine celulară diferită de celelalte trei tipuri, celelalte trei sunt numite în mod colectiv cancer pulmonar fără celule mici. Dintre aceste tipuri, adenocarcinoamele şi cancerele pulmonare cu celule scuamoase sunt determinate de oricare dintre o serie de oncogene diferite, aşa cum este prezentat în graficele respective. Proporţia acestor tipuri de cancer cu oncogene necunoscute poate scădea pe măsură ce se fac mai multe descoperiri. Incidenţele relative prezentate sunt generalizări, deoarece incidenţele proporţionale reale variază substanţial în funcţie de demografie.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cauza principală a cancerului pulmonar?

Care sunt unele dintre oncogenele care conduc biologia cancerului pulmonar?

MESENCHIMAL, NEUROENDOCRIN & GERMEN

NEOPLAZIE CELULARĂ

Neoplasmele mezenchimale, neuroendocrine şi ale celulelor germinale reprezintă o mare parte a tumorilor din copilărie şi vârsta adultă tânără, aparent pentru că aceste celule se divid activ şi sunt mai mult supuse evenimentelor mutaţionale. Tabelul 5-8 oferă o listă reprezentativă a tumorilor mezenchimale, neuroendocrine şi cu celule germinale, precum şi grupurile de celule embriologice din care apar. Datorită migraţiei extinse şi convoluţiei straturilor de celule embrionare în timpul dezvoltării timpurii, este posibil ca aceste tipuri de tumori să nu evolueze în locuri anatomice specifice. Tumorile neuroendocrine (NET) sunt derivate din celule care migrează în tot corpul şi au dezvoltat capacităţi enzimatice specifice şi au acumulat proteine citoplasmatice care servesc o funcţie secretorie. Ca atare, ele sunt frecvent identificate de anumiţi markeri enzimatici, în special esteraza nespecifică. Deşi iniţial se credea că toate apar din creasta neură, nu toate NET-urile pot fi urmărite până la creasta neură. Într-adevăr, tumorile din această clasificare pot să nu aibă un ascendent embrionar comun. Cu toate acestea, această clasificare a tumorii a fost menţinută datorită funcţiilor sale secretorii specializate unice. NET-urile pot secreta peptide biologic active şi pot produce sindroame clinice specifice datorită activităţilor lor secretoare. Tumorile celulelor germinale pot apărea în testicule sau în locuri extragonadale prin care celulele germinale migrează în timpul dezvoltării. Celulele mezenchimale, în virtutea funcţiei lor, sunt distribuite în tot organismul, iar tumorile mezenchimale pot apărea astfel în orice loc anatomic.

TABELUL 5—8 Neoplazie mezenchimală, neuroendocrină şi celule germinale.

GRF, factor de eliberare a hormonului de creştere; VIP, peptidă intestinală vasoactivă.

Tumori neuroendocrine

NET apar din ţesutul crestei neurale şi, mai precis, din celulele enterocromafine, al căror loc final de odihnă după migrarea embrionară este de-a lungul stratului submucos al intestinelor şi bronhiilor pulmonare. Reflectând această origine embrionară, celulele neuroendocrine pot exprima uneori enzimele necesare pentru a produce amine bioactive, precum şi o varietate de hormoni peptidici mici. Un NET de grad scăzut este clasificat ca o tumoare carcinoidă (indiferent de orice secreţie hormonală). Granule citoplasmatice tipice celulelor neuroendocrine sunt, de asemenea, observate frecvent. Aceste caracteristici pot fi împărtăşite şi de alte tumori de origine a creastei neurale. Spre deosebire de neoplasmele epiteliale, modificările morfologice observate cu microscopul luminos nu fac distincţie între celulele maligne şi cele benigne. Distribuţia anatomică a NET-urilor primare este în concordanţă cu modelele de dezvoltare embrionară, aşa cum se arată în Tabelul 5-9. NET-urile şi alte neoplasme mezenchimale demonstrează modele similare de invazie tisulară urmată de răspândirea locală şi la distanţă la ganglionii limfatici regionali şi organe îndepărtate. Caracteristicile numărului crescut de mitotice (un indicator al proliferării rapide), pleomorfismul nuclear, invazia limfatică şi vasculară şi un model de creştere nediferenţiat sunt asociate cu o rată mai mare a metastazelor şi un prognostic clinic mai puţin favorabil.

TABELUL 5—9 Localizarea tumorii neuroendocrine în funcţie de locul de origine embrionară.

Timusul

Un loc frecvent al metastazelor NET este ficatul. În acest cadru, în special cu TNE intestinului mediu, poate exista o constelaţie de simptome ca o consecinţă a secreţiei de substanţe vasoactive (inclusiv serotonina) în fluxul sanguin, producând sindromul carcinoid (Tabelul 5-10). Aceste substanţe vasoactive reflectă originea neuroendocrină a NET şi maşinile latente care pot fi activate inadecvat în starea malignă. Serotonina şi alte peptide secretate pot provoca înroşiri intermitente din vasodilataţie, diaree secretorie, respiraţie şuierătoare şi salivaţie sau lacrimare excesivă. Leziunile tisulare pe termen lung pot apărea prin expunerea la aceste substanţe şi metaboliţii lor. Fibroza valvelor pulmonare şi tricuspide ale inimii, fibroza mezenterică şi hiperkeratoza pielii au fost raportate la pacienţii cu sindrom carcinoid. Un marker urinar folosit în mod obişnuit pentru a ajuta la diagnosticarea sau pentru a monitoriza pacienţii trataţi este un metabolit al serotoninei: acidul 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA).

TABELUL 5-10 Peptide şi amine secretate de celulele tumorale neuroendocrine.

Cancerul testicular şi alte neoplasme cu celule germinale

Cancerul testicular apare în principal din celulele germinale din testicule. Celulele germinale sunt populaţia de celule care dau naştere spermatozoizilor prin diviziune meiotică şi pot, prin urmare, să păstreze teoretic capacitatea de a se diferenţia în orice tip de celulă. Unele neoplasme testiculare apar din ţesutul rămas din afara testiculelor din cauza migrării pe linia mediană a celulelor germinale care are loc în timpul embriogenezei timpurii. Aceasta este urmată de formarea crestei urogenitale şi eventual de agregarea celulelor germinale în ovar sau testicul. Aşa cum este prezis de acest model de migrare, neoplasmele cu celule germinale extragonadale se găsesc în axa liniei mediane a craniului inferior, mediastinului sau retroperitoneului. Capacitatea pluripotentă a celulei germinale (adică capacitatea unei celule de a da naştere unui întreg organism) este cea mai evidentă în tumorile benigne ale celulelor germinale, cum ar fi teratoamele mature. Aceste tumori conţin adesea elemente diferenţiate din toate cele trei straturi de celule germinale, inclusiv dinţii şi părul în leziuni numite chisturi dermoide. Teratoamele maligne pot exista, de asemenea, ca un spectru care uneşte alte neoplasme derivate din stratul de celule germinale, cum ar fi sarcoamele şi carcinoamele derivate din epiteliu. Cancerele testiculare maligne pot coexista cu teratoamele mature benigne, iar componenta benignă devine uneori aparentă numai după ce malignitatea a fost eradicată cu chimioterapie.

Proteinele exprimate în timpul dezvoltării embrionare sau trofoblastice, cum ar fi alfa-fetoproteina şi gonadotropina corionică umană, pot fi secretate şi măsurate în ser. Carcinomul testicular urmează un model limfatic şi hematogen de răspândire la ganglionii retroperitoneali regionali şi organe îndepărtate, cum ar fi plămânul, ficatul, oasele şi creierul. Sensibilitatea deosebită a cancerelor testiculare avansate la radiaţii şi chimioterapie poate fi rezultatul naturii străine a celulelor germinale maligne atunci când sunt prezente într-un organism matur. Această natură străină poate crea o activitate mai specifică a insultelor citotoxice şi poate stimula o respingere imună mai viguroasă a tumorii.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce produse ale tumorilor neuroendocrine reflectă originea lor embrionară?

Din ce elemente celulare ale testiculelor ia naştere în general cancerul testicular?

Care sunt câţiva markeri caracteristici care pot fi monitorizaţi în progresia tumorii testiculare?

Sarcoame

Sarcoamele constau dintr-o familie de neoplasme care provin din ţesuturi de origine mezenchimală. Ele pot apărea în structurile ţesutului mezenchimal, cum ar fi oasele, muşchii, cartilajele şi ţesuturile conjunctive, sau pot apărea în zone fără un ţesut definit din celulele care s-au oprit în astfel de locuri în timpul migrării embrionare. În comparaţie cu cancerele epiteliale, sarcoamele sunt destul de rare, reprezentând mai puţin de 1% din cancerele la adulţi. Motivele pentru aceasta nu sunt complet clare, dar se poate datora faptului că ţesuturile de origine mezenchimală au o activitate proliferativă mult mai mică decât ţesuturile epiteliale la adulţi, au mai puţină nevoie de a-şi completa ţesuturile cu celule noi şi, prin urmare, sunt mai puţin predispuse la erori de replicare a ADN-ului care pot introduce mutaţii sau modificări structurale în gene. Sarcoamele sunt mult mai frecvente în timpul copilăriei, când aceste ţesuturi experimentează activitate proliferativă pentru a susţine organismul în creştere.

Deşi sarcoamele sunt rare ca incidenţă, ele sunt extrem de eterogene în aspectul histologic şi comportamentul biologic şi, prin urmare, reprezintă un caz dificil pentru o clasificare precisă, cu mai mult de 50 de subtipuri recunoscute. Majoritatea tumorilor care apar în ţesuturile de origine mezenchimală sunt benigne. Exemple dintre acestea sunt lipoamele, tumori ale ţesutului adipos foarte frecvente la adulţi; hemangioame, creşteri anormale ale vaselor de sânge din piele sau diferite organe; schwannoame, creşteri benigne ale celulelor schwann ale nervilor periferici; şi mixoame, creşteri benigne în muşchi. Distincţia dintre benign şi malign este mai dificilă în tumorile care derivă din ţesuturile mezenchimale decât pentru cele care derivă din ţesuturile epiteliale. Acest lucru se datorează faptului că ţesuturile epiteliale au arhitectură celulară distinctă, inclusiv canale, tubuli şi alveole căptuşite de straturi simple sau duble de celule care prezintă polaritate, aderenţă şi incintă. O astfel de arhitectură foarte ordonată este perceptibil perturbată în neoplazie, iar malignitatea este uşor evidentă la nivel microscopic sub formă de distorsiune arhitecturală

şi invazie a ţesuturilor conjunctive din jur. Ţesuturile mezenchimale au micro-arhitectură mai puţin complexă şi nu au polaritate, iar conceptul de invazie şi distructivitate de către o tumoare este mai dificil de evaluat din examinarea secţiunilor microscopice. Caracteristica microscopică cel mai des folosită pentru a distinge tumorile benigne de cele maligne ale ţesutului mezenchimal este activitatea proliferativă. Această caracteristică se corelează cu tendinţa pentru metastaze şi ajută la ghidarea managementului acestor tumori. În timp ce tumorile epiteliale pot fi observate adesea metastazează prin canalele limfatice către ganglionii limfatici locali, sarcoamele nu migrează în general prin limfatice. În schimb, metastazează prin vasele de sânge sistemice, cel mai adesea la plămân.

Sarcoamele au o gamă largă de comportament biologic. Unele, cum ar fi tumorile desmoide, pot creşte la dimensiuni mari şi pot cauza probleme locale datorită dimensiunii şi presiunii lor, dar au o capacitate mică de metastază la distanţă; astfel, ele sunt în general considerate a fi benigne. Alţii, cum ar fi sarcomul Ewing, sunt extrem de agresivi şi metastazează precoce. Subtipizarea sarcoamelor implică identificarea tipului de ţesut mezenchimal cu care s-ar asemăna cel mai mult dacă ar fi diferenţiat (vezi Tabelul 5-8). Sarcomul osos (osteosarcomul) este în general considerat o categorie separată de toate celelalte sarcoame. Restul, care apar în locuri non-oase, sunt denumite colectiv sarcoame ale ţesuturilor moi. În timp ce unele sarcoame arată cu uşurinţă diferenţiere faţă de un anumit ţesut, cum ar fi muşchiul scheletic (rabdomiosarcom), muşchiul neted (leiomiosarcom) sau celulele adipoase (liposarcom), alte sarcoame nu prezintă nicio asemănare cu ţesuturile normale şi sunt dificil de clasificat.

Alterările genomice sunt frecvente în sarcoame şi par să urmeze mai multe modele. Unele sarcoame au cariotipuri complexe fără modele recurente, implicând instabilitatea genomică în patofiziologia lor subiacentă. Alte sarcoame au modificări genomice definite şi recurente care implică gene specifice în patofiziologia lor. Unele dintre aceste sarcoame au translocaţii cromozomiale caracteristice, în timp ce altele au mutaţii de activare caracteristice în cadrul unor oncogene specifice. Translocaţiile cromozomiale creează fuziuni de gene şi, în consecinţă, noi oncoproteine de fuziune sau expresie crescută a genelor specifice. Multe dintre evenimentele de fuziune a genelor observate în sarcoame implică un membru al familiei de gene TET (de exemplu, EWSR1, FUS, TAFII68) fuzionat cu un factor de transcripţie. Un prototip este sarcomul Ewing în care o translocaţie cromozomială fuzionează gena EWSR1 cu o genă din familia factorilor de transcripţie ETS. Cele mai multe dintre aceste fuziuni apar cu gena FL1, iar restul cu alţi membri ai familiei ETS. Fuziunea genei EWSR1 cu genele familiei non-ETS are loc şi provoacă alte tipuri de sarcom. Evenimente specifice de fuziune a genelor au fost documentate pentru anumite tipuri de sarcoame; ocazional, când subtipizarea sarcomului este dificilă prin analiza histologică, analiza genomică moleculară poate identifica evenimentele caracteristice de fuziune a genelor care specifică subtipul de sarcom. Alte sarcoame au evenimente caracteristice de mutaţie genică. Cele mai cunoscute exemple sunt tumorile stromale gastrointestinale (GIST). Aceste sarcoame ale tractului gastrointestinal au mutaţii caracteristice la una dintre cele trei oncogene - KIT, PDGFRA sau BRAF - şi sunt de obicei tratate cu inhibitori ai acestor oncogene. Fibromatoza desmoidă este adesea asociată cu activarea căii de semnalizare Wnt,

cu mutaţii ale genelor APC sau p-cateninei. Inactivarea mutaţională a genei supresoare tumorale TP53 apare, de asemenea, în sarcoame, determinând o instabilitate genomică crescută, dar este atât de răspândită încât nu defineşte un subtip specific de sarcom. Gena supresoare a tumorii NF1 este uneori mutată în sarcoame, provocând o semnalizare excesivă a proteinei G. Mutaţiile oricăreia dintre aceste gene supresoare de tumori, atunci când sunt prezente în linia germinativă, provoacă sindroame ereditare de risc de cancer care includ sarcoame.

Ca şi în cazul carcinoamelor, sarcoamele pot fi induse de virusurile tumorale. Cel mai bine documentat exemplu în acest sens este sarcomul Kaposi, o tumoare malignă care apare în ţesuturile conjunctive ale pielii sau organelor interne, cauzată de herpesvirusul uman tip 8 (HHV-8). Sarcomul Kaposi apare predominant la pacienţii imunodeprimaţi cu infecţie HIV.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Sarcoamele sunt mai frecvente la copii sau adulţi?

Sunt sarcoamele mai mult sau mai puţin probabil să invadeze direct ţesuturile în comparaţie cu afecţiunile maligne epiteliale?

În ce locuri metastazează de obicei sarcoamele?

Care este leziunea genetică găsită în sarcomul Ewing?

Care sunt oncogenele care au mutaţii caracteristice în tumorile stromale gastrointestinale?

STADIALIZARE ŞI GRADARE A CANCERULUI

Odată ce cancerul este diagnosticat, o mulţime de algoritmi de decizie intră în considerare, inclusiv decizii privind rezecţia chirurgicală, chimioterapie, radioterapie, terapie moleculară ţintită, imunoterapie şi alte forme de terapie. Prezentarea cancerului este foarte variabilă, potenţial diferită la fiecare pacient, iar succesul şi rezultatele terapiei pot varia semnificativ între pacienţii cu acelaşi tip de cancer. Mai mult, deoarece tratamentele pentru cancer sunt în prezent imperfecte şi mulţi pacienţi mor în cele din urmă din cauza acestuia, tratamentul cancerului este în continuă evoluţie, multe terapii îmbunătăţite înlocuind tratamentele existente. Diversitatea enormă a pacienţilor şi a opţiunilor de tratament a făcut de-a lungul timpului luarea unor decizii foarte complexe cu privire la tratamentul optim al unui pacient individual. Pentru a reduce această complexitate, majoritatea cancerelor sunt, în general, clasificate în funcţie de stadiu (şi uneori în funcţie de grad). Cele mai multe studii de cercetare clinică sunt efectuate la pacienţi cu anumite stadii de cancer specifice, astfel încât clinicienii să poată extrapola cu uşurinţă datele, concluziile şi recomandările rezultate către propriii lor pacienţi cu stadii similare ale acestor tipuri de cancer. Alte tipuri de cancer sunt acum clasificate în funcţie de markeri moleculari şi/sau genetici specifici. Această clasificare suplimentară va creşte, fără îndoială, în viitor.

Stadializarea cancerului

Pentru tumorile solide, stadiul unui cancer descrie extinderea anatomică a cancerului la şi dincolo de locul său de origine. Aceste informaţii au o valoare prognostică semnificativă pentru majoritatea tipurilor de cancere cu tumori solide. Pentru a oferi o metodă uniformă de descriere a extinderii unui cancer, este utilizat un sistem de stadializare bine definit, denumit stadializare tumorală-nod-metastază (TNM). Boală la orice pacient dat i se atribuie trei numere: T (pentru stadiul tumorii), N (pentru stadiul nodulului) şi M (pentru stadiul metastazelor). Numărul T descrie dimensiunea şi extinderea tumorii. Numărul N descrie amploarea metastazelor ganglionare. Stadiul M este de obicei pur şi simplu 0, dacă nu există metastaze la distanţă, sau 1, dacă sunt prezente metastaze la distanţă. Sistemul de numerotare pentru stadializarea TNM este diferit pentru fiecare tip de cancer şi este definit, revizuit şi publicat la fiecare câţiva ani de către Comitetul mixt american pentru cancer (AJCC). Prezentarea cancerului variază foarte mult între pacienţi şi poate implica până la 30 de combinaţii diferite de numere T, N şi M. Astfel, pentru fiecare tip de cancer, diferitele numere de stadializare TNM sunt grupate împreună în patru grupuri de stadializare prognostică notate cu cifre romane I-IV şi substadii alfabetice. Clasificarea în etape se face pentru a reflecta prognosticul aşteptat pentru acel stadiu al bolii. Cancerele în stadiul I au în mod obişnuit un prognostic excelent, de multe ori nu necesită nici un alt tratament decât excizia chirurgicală, în timp ce cancerele în stadiul IV au un prognostic sumbru, cu foarte puţini supravieţuitori pe termen lung, în ciuda utilizării tuturor terapiilor disponibile. Sistemul de stadializare poate fi aplicat la momentul prezentării pe baza examenului fizic şi a constatărilor radiografice; aceasta se numeşte stadializare clinică. O stadializare mai precisă poate fi aplicată după rezecţia chirurgicală a tumorii primare şi prelevarea ganglionilor limfatici regionali. Aceasta implică o examinare mult mai fiabilă a ţesuturilor de către patologi şi se numeşte stadializare patologică. Stadiul N este uneori diferit pentru stadializarea clinică şi stadializarea patologică pentru a permite clinicienilor să stadieze boala pe baza constatărilor lor la palparea ganglionilor limfatici şi patologilor să pună în stadiu boala pe baza examinării microscopice a acestora. Ca exemplu, Figura 5-19 ilustrează sistemul utilizat pentru stadializarea cancerului de sân. Actuala ediţie a opta a sistemului de stadializare TNM este lansată de AJCC în 2018.

FIGURA 5-19 Sistemul de stadializare tumorală-nodul-metastază (TNM) patologică pentru cancerul de sân este prezentat aici în cea mai simplă formă, conform ediţiei a şaptea AJCC din 2010. (O nouă ediţie din 2018 este în aşteptare.) Manualul detaliat de stadializare defineşte multe mai multe subdiviziuni ale stadiilor T şi N (de ex., T1b), precum şi sistemul de stadializare T1b. Sisteme similare de stadializare sunt definite pentru toate tipurile de cancer cu tumoare solidă.

Cancerele de sânge şi măduva osoasă nu pot fi stadializate de sistemul TNM, având în vedere ţesutul lor de origine. În consecinţă, fiecare tip de malignitate hematologică are propriul său sistem de stadializare.

Clasificarea cancerului

Clasificarea cancerului descrie aspectul şi comportamentul celulelor tumorale. Aceste informaţii au o valoare prognostică semnificativă proprie, independent de stadiul cancerului. Pentru a minimiza variabilitatea între diferiţi patologi, au fost dezvoltate criterii bine definite pentru analiza ţesuturilor fiecărui tip de cancer. Spre deosebire de stadializarea TNM a cancerelor, nu există o autoritate naţională sau globală care să guverneze toate sistemele de clasificare. Mai degrabă, sistemul de clasificare pentru fiecare tip de cancer a fost propus de către patologi specifici şi prin consens general a fost adoptat de-a lungul timpului de către alţii din domeniu. Adesea, evaluarea notei este împărţită în diferite categorii şi punctată independent. Gradul de diferenţiere sau de-diferenţiere este cea mai comună categorie şi reflectă cât de mult s-a îndepărtat comportamentul biologic al celulei canceroase de strămoşul său celular normal. Este posibil ca cancerele slab diferenţiate să nu aibă nicio asemănare cu ţesutul lor de origine. O altă categorie este calitatea cromatinei nucleare, care, dacă este modificată semnificativ, poate reflecta extrem de agresivă

comportament biologic. O altă categorie este o evaluare cantitativă a ratei proliferative, de obicei sub forma numărului de mitoze observate într-o zonă predefinită. Pentru managementul unor tipuri de cancer, evaluarea gradului are o valoare modestă, în timp ce pentru alte tipuri de cancer, evaluarea gradului este critică pentru deciziile de management. De exemplu, în managementul cancerului de prostată în stadiu incipient, sistemul de clasificare utilizat, sistemul de clasificare Gleason, este absolut critic (Figura 5-20). Acest sistem este numit după patologul care l-a dezvoltat în anii 1960 şi este acum utilizat universal de patologi şi clinicieni de astăzi pentru a estima riscul de mortalitate în cancerul de prostată în stadiu incipient şi pentru a ajuta la luarea deciziilor de tratament.

FIGURA 5-20 Sistemul de clasificare Gleason pentru cancerele de prostată. Sistemul se bazează în mare măsură pe uniformitatea, compactitatea, forma şi caracteristicile de infiltrare ale structurilor glandulare maligne. Caracteristicile morfologice specifice sunt folosite pentru a defini scorurile de la 1 la 5. Tumorile sunt adesea heterogene ca aspect; în astfel de cazuri, cele două modele cele mai predominante sunt punctate şi combinate într-un singur scor final de la 2 la 10.

Definiţii personalizate ale cancerului

În timp ce descrierea cancerului care afectează un pacient după tipul, stadiul şi gradul său stabileşte un context care oferă informaţii de prognostic considerabile, rămâne o eterogenitate considerabilă în biologia bolii. Pot exista diferenţe mari în comportamentul şi răspunsul la tratament al bolii între diferiţi pacienţi. Informaţii suplimentare sub formă de markeri receptori (pentru cancerele de sân), statutul MSI (pentru cancerele de colon), cariotipuri (pentru multe cancere de sânge) şi alţi biomarkeri sunt utilizate în diferite boli pentru a prezice comportamentul bolii cu şi mai multă precizie. Cu toate acestea, se înţelege

că eterogenitatea bolii este potenţial infinită în domeniul de aplicare; de fapt, fiecare pacient cu cancer are o boală diferită, unică. Un ideal al oncologiei clinice este de a caracteriza atributele tumorii fiecărui pacient într-o asemenea măsură încât să definească identitatea unică a bolii acelui individ. Acesta a devenit obiectivul principal al erei actuale, adesea etichetat „medicină personalizată", „medicină de precizie" sau „medicină genomică". O serie de tehnologii sunt disponibile şi multe altele sunt în curs de dezvoltare pentru a caracteriza o tumoră în profunzime, inclusiv secvenţierea genomică completă, analiza transcriptomică completă a ARN şi analiza proteomică multiplex. În timp ce astfel de tehnologii de adnotare profundă a unei singure tumori sunt disponibile în prezent, informaţiile predictive şi de prognostic pe care le oferă pentru a permite medicului să ia decizii de tratament fiabile sunt încă foarte primitive. În prezent, totuşi, sunt în uz o serie de teste comerciale genomice şi transcriptomice tumorale şi acestea devin din ce în ce mai adoptate de oncologii clinici. Este clar posibil ca definiţia moleculară a unui cancer să înlocuiască în cele din urmă atât stadiul, cât şi gradul ca bază principală pentru planificarea tratamentului acestuia.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele trei categorii implicate în stadializarea cancerelor cu tumori solide?

Care este sistemul folosit pentru clasificarea cancerului de prostată?

NEOPLASME HEMATOLOGICE

Neoplasmele hematologice sunt tumori maligne ale celulelor derivate din precursori hematopoietici. Adevărata celulă stem hematopoietică are capacitatea de auto-reînnoire şi capacitatea de a da naştere la precursori (unităţi formatoare de colonii) care proliferează şi se diferenţiază în mod terminal către una din orice linie (Figura 5-21). Neoplasme hematologice distincte pot apărea din fiecare dintre tipurile de celule de-a lungul

proces de diferenţiere. Multe dintre acestea apar în măduva osoasă, circulă în sânge şi se pot infiltra în anumite organe şi ţesuturi. Alţii pot forma tumori în ţesutul limfoid, în special limfoame, care apar din limfoblaste. Linia unei celule hematopoietice şi gradul de diferenţiere de-a lungul acelei linii sunt asociate cu expresia de suprafaţă celulară a proteinelor caracteristice, dintre care multe sunt receptori, altele molecule de adeziune şi proteaze şi încă altele cu funcţie necunoscută. Aceste grupuri de antigene de diferenţiere (CD) au devenit instrumente de diagnostic esenţiale în gestionarea neoplasmelor hematologice, iar unele tipuri de malignitate sunt definite de modele caracteristice de expresie CD.

AML: leucemie mieloblastică acută ALL: leucemie limfoblastică acută

LMC: leucemie mielocitară cronică CLL: leucemie limfocitară cronică

Leucemiile dintre paranteze () sunt rare

FIGURA 5-21 Clasificarea leucemiilor în funcţie de tipul celular şi descendenţa. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al. Concise Pathology, ediţia a 3-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Ultrastructura celulară şi maşina celulei maligne se pot asemăna oarecum cu cele ale celulei sale de origine. O rată de proliferare semnificativ crescută şi oprirea diferenţierii sunt semnele distinctive ale acestor neoplasme. Examinarea nucleului de interfaz al celulelor, o analiză numită citogenetică, poate dezvălui uneori anomalii cromozomiale, cum ar fi deleţii (monozomia), duplicări.

(trisomie) sau translocaţii echilibrate. Anumite tipuri de neoplasme hematologice tind să aibă anomalii cromozomiale stereotipe. Având în vedere natura lor clonală, aceste anomalii vor fi evidente pe toate celulele maligne. În unele cazuri de translocare cromozomială, se formează o nouă genă de fuziune şi poate duce la producerea unei proteine de fuziune care posedă o funcţie anormală în comparaţie cu produsele genice originale (Tabelul 5-11). Această funcţie implică de obicei pierderea controlului ciclului celular, transducţia anormală a semnalului sau expresia genei reprogramate ca urmare a unui factor de transcripţie aberant. Spre deosebire de tumorile solide, multe malignităţi hematologice sunt legate în mod specific de anumite translocaţii cromozomiale; prin urmare, studiile cariotipului sunt esenţiale în diagnosticul malignităţilor hematologice. Alte modificări genetice descrise în afecţiunile maligne hematologice includ mutaţii sau deleţii ale genelor supresoare ale p53, retinoblastomul (Rb) şi tumora Wilms (WT1) şi activarea mutaţiilor în oncogenei N-ras. Modificări genetice suplimentare pot fi detectate în evoluţia clonală a leucemiilor pe măsură ce boala progresează la o formă mai agresivă în cursul pacientului. Această descoperire oferă un sprijin suplimentar teoriei conform căreia neoplazia este rezultatul modificărilor genetice treptate care corespund achiziţiei secvenţiale de modificări fenotipice suplimentare care favorizează creşterea anormală, invazia şi rezistenţa la apărarea normală a gazdei.

TABELUL 5—11 Translocaţiile cromozomiale ale neoplasmelor hematologice.

LLA, leucemie limfocitară acută; AML, leucemie mielogenă acută; LMC, leucemie mielogenă cronică; IgH, amplificator al lanţului greu al imunoglobulinei; RAR, receptor de acid retinoic; TCR, receptor de celule T.

Neoplasme limfoide

Neoplasmele limfoide constau din celule B, celule T sau celule natural killer (NK). Celulele maligne apar din celulele B sau T mature şi imature în diferite stadii de maturare normală. În general, leucemiile sunt derivate din limfocite imature, limfoamele din limfocite mature şi mielomul cu celule plasmatice (fost „multiplu") şi neoplasmele înrudite din celulele plasmatice (limfocitele B diferenţiate la capăt).

Leucemia limfocitară acută (LLA) este un neoplasm rapid progresiv derivat din limfocite imature numite limfoblaste, care depășesc măduva osoasă și uneori se infiltrează în alte organe. Evenimentele genetice sunt frecvente în LLA, iar acestea sunt legate de rezultatul biologic și sunt utilizate pentru prognostic. Clasificarea morfologică anterioară a LLA, folosită de mulți ani, este acum revizuită în favoarea clasificării în funcție de linia celulelor B sau a celulelor T și care cuprinde spectrul anomaliilor citogenetice. O alterare genetică distinctă, cromozomul Philadelphia [t(9;22)], care este aproape universal în LMC, poate fi observată și în unele cazuri de LLA, dar rolul său biologic poate fi diferit de cel din LMC deoarece terapiile vizate care îl blochează în LMC nu sunt la fel de eficiente precum sunt în LMC.

Limfoamele maligne sunt un grup divers de cancere care rezultă din proliferarea neoplazică a limfocitelor B sau T mature. Aceste tumori pot apărea oriunde în corp, cel mai frecvent în ganglionii limfatici și ocazional în măduva osoasă și alte organe în care se află elementele limfoide. Un subtip de limfom compus din celule maligne într-un amestec de tipuri de celule inflamatorii benigne cu o biologie unică se numește limfom Hodgkin. Limfomul Hodgkin se distinge prin prezența celulelor gigantice Reed-Sternberg din linia celulelor B, care sunt considerate celule maligne din acest neoplasm. Celula Reed-Sternberg constituie doar 1-10% din numărul total de celule din specimenele patologice de la pacienții cu această boală. Este asociat cu infiltrarea celulelor inflamatorii non-neoplazice.

Toate celelalte tipuri de limfom sunt denumite limfoame non-Hodgkin. Mai mulți factori sunt asociați cu dezvoltarea lor. Acestea includ stări de imunodeficiență congenitală sau dobândită, cum ar fi SIDA sau imunosupresia iatrogenă (de exemplu, în transplantul de organe). Infecțiile cu virus sunt asociate cu unele tipuri. De exemplu, majoritatea cazurilor de limfom Burkitt care apar în Africa (forma endemică) sunt asociate cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) (deși limfoamele Burkitt care apar în zonele temperate sunt asociate cu EBV în doar 30% din cazuri). Virusul I de leucemie/limfom cu celule T umane (HTLV-I) joacă un rol cauzal în geneza leucemiei/limfomului cu celule T la adulți, iar celulele maligne conțin virusul integrat. Herpesvirusul uman-8 (HHV-8) este asociat cu limfomul bazat pe cavitatea corpului, un limfom rar cu celule B care apare predominant la pacienții cu infecție HIV. Stimularea imună cronică poate fi un mecanism cauzal și în dezvoltarea limfoamelor. De exemplu, gastrita cronică secundară infecției cu Helicobacter pylori poate da naștere la limfoame de țesut limfoid asociat mucoasei gastrice (MALT). Într-adevăr, rezoluția limfomului gastric MALT poate apărea la majoritatea pacienților cu boală localizată care sunt tratați cu antibiotice eficiente împotriva H pylori.

Clasificarea limfoamelor a evoluat de-a lungul mai multor decenii, deoarece caracteristicile lor moleculare distinctive au fost mai bine caracterizate. Cea mai recentă clasificare a fost concepută în 2016 de un grup internațional de specialiști în limfom pentru Organizația Mondială a Sănătății. Această schemă caracterizează limfoamele nonHodgkin în funcție de originea celulelor B sau a celulelor T folosind o combinație de criterii: caracteristici clinice și morfologice, imunoreactivitate cu anticorpi monoclonali care recunosc antigenii de suprafață și caracteristici moleculare specifice, inclusiv expresia anumitor gene și modificări

genetice caracteristice, inclusiv rearanjamente şi mutaţii genetice. În plus, limfoamele limfoblastice cu celule B şi cu celule T nediferenţiate cu precursori sunt într-o clasă separată de limfoamele cu celule B şi cu celule T mai mature. Majoritatea limfoamelor non-Hodgkin îşi au originea în celulele B şi exprimă un marker de celule B, CD20, pe suprafaţa lor. Originea lor monoclonală poate fi dedusă prin caracterizarea clasei specifice de lanţ uşor pe care o exprimă. Limfoamele cu celule B Kappa şi lambda sunt clasificate în continuare ca expansiuni maligne ale celulelor din centrul germinal, zona mantalei sau zona marginală a ganglionilor limfatici normali. Clasificarea limfomului non-Hodgkin cu celule B matur cuprinde mai mult de 20 de clase (şi subtipuri mai mici în cadrul unora dintre aceste clase).

Rearanjamentele somatice ale genelor apar în mod normal în timpul diferenţierii celulelor B şi celulelor T pentru a forma un receptor de celule B sau celule T care serveşte ca un identificator unic pentru fiecare celulă tumorală. Receptorul celulelor B este compus din lanţurile grele şi uşoare ale imunoglobulinei, ambele fiind compuse din regiuni constante şi variabile. Genele pentru regiunile variabile şi constante ale receptorului celulei B sunt discontinue în ADN-ul liniei germinale ale celulei B, dar sunt combinate prin rearanjare somatică pentru a produce o moleculă de anticorp funcţional. Gena receptorului celulelor T este analogă cu molecula de imunoglobulină prin aceea că segmentele discontinue ale acestei gene suferă de asemenea rearanjament somatic la începutul dezvoltării celulelor T. Reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) şi citometria în flux sunt două tehnici comune pentru a recunoaşte receptorii celulelor B sau T pe fiecare limfocit. Aceste tehnici permit separarea limfocitelor maligne monoclonale de limfocitele normale (policlonale). Hibridarea ADN-ului prin

Analiza Southern blot este o altă tehnică care permite recunoaşterea unei benzi de mobilitate electroforetică care serveşte drept „amprentă” pentru o populaţie monoclonală de celule limfom.

Multe limfoame non-Hodgkin prezintă anomalii cariotipice. Cele mai răspândite translocaţii includ t(8;14), t(14;18) şi t(11;14) (vezi Tabelul 5-11). Fiecare translocare implică o oncogenă cu locusul genei lanţului greu al imunoglobulinei la cromozomul 14q32. Identificarea şi donarea punctelor de întrerupere au identificat 8q24 ca c-myc, 18q21 ca bcl-2 şi 11q13 ca bcl-1. Apropierea acestor oncogene de gena imunoglobulinei are ca rezultat dereglarea şi exprimarea crescută a produsului oncogene.

Subtipurile reprezentative de limfom non-Hodgkin includ limfoamele indolente, cum ar fi limfoamele foliculare şi marginale, şi limfoamele agresive, cum ar fi limfoamele cu celule de manta, difuze cu celule mari şi limfoamele Burkitt.

Limfoamele foliculare sunt tumori de grad scăzut care pot fi insidioase în prezentarea şi evoluţia lor clinică. Translocarea t(14;18)(q32;q21) se găseşte în mai mult de 90% din limfoamele foliculare. Mutaţia oncogenei bcl-2 care codifică proteina bcl-2, care blochează apoptoza atunci când este supraexprimată, are ca rezultat supraexprimarea acesteia de către aceste celule. La pacienţii ale căror limfoame găzduiesc această translocare, absenţa translocaţiei bcl-2, aşa cum este evaluată prin testul de reacţie în lanţ a polimerazei foarte

sensibil, poate fi un marker pentru starea de remisiune completă. Regresia spontană a dimensiunii ganglionilor limfatici este frecventă la pacienţii cu limfoame foliculare. Cu toate acestea, limfoamele foliculare nu sunt vindecabile cu chimioterapia standard şi, deşi pacienţii cu aceasta tind să aibă un curs clinic indolent, transformarea într-un grad mai agresiv de limfom are loc la 40-50% dintre aceştia la 10 ani.

Un subtip important de limfoame din zona marginală sunt limfoamele MALT, care pot avea originea în stomac, plămâni, piele, glanda parotidă, tiroida, sâni sau alte locuri extranodale, unde se aliniază în mod caracteristic cu celulele epiteliale. După cum sa menţionat, există o asociere strânsă între limfoamele gastrice MALT şi infecţia cu H pylori.

Un alt neoplasm indolent al celulelor B este leucemia limfocitară cronică (LLC) (şi echivalentul său în limfom, limfomul limfocitar mic [SLL]). Acestea sunt neoplasme ale celulelor B mature. LLC este cea mai frecventă leucemie la adulţi. Deoarece LLC are ca rezultat un număr crescut de limfocite în sângele periferic care ar putea să nu prezinte anomalii morfologice, testele de clonalitate sunt esenţiale în diagnosticul său. Boala implică extinderea unei clone neoplazice, iar clonalitatea poate fi testată cu uşurinţă prin lanţurile uşoare de anticorpi exprimate exclusiv, prezente în mod normal în celulele B. LLC şi SLL sunt de fapt aceeaşi boală; ele diferă numai în ceea ce priveşte locul în care se acumulează celulele neoplazice - predominant în sânge şi măduva osoasă în LLC şi în ganglionii limfatici şi măduva osoasă în SLL.

Spre deosebire de limfoamele indolente, limfomul difuz cu celule B mari, limfomul cu celule de manta şi limfomul Burkitt au cursuri clinice agresive, dar sunt boli vindecabile. Limfomul cu celule de manta se prezintă histologic ca o populaţie monotonă de celule limfoide atipice de dimensiuni mici până la mijlocii, cu contururi nucleare neregulate şi dispuse într-un model nodular sau difuz. Diagnosticul limfomului cu celule de manta se bazează pe criterii morfologice cu confirmare prin colorarea anticorpilor monoclonali împotriva ciclinei D1 (bcl-1) şi SOX11. Translocarea t(11;14) găsită în 90% din cazurile de limfom cu celule de manta duce la juxtapunerea genei PRAD1 pe cromozomul 11 cu gena lanţului greu al imunoglobulinei de pe cromozomul 14. Aceasta are ca rezultat supraexprimarea produsului genei PRAD1, ciclina D1. Ciclina D1 se leagă şi activează kinazele dependente de ciclină, despre care se crede că facilitează progresia ciclului celular prin faza G1. Această boală apare mai frecvent în rândul bărbaţilor în vârstă şi se prezintă cu adenopatie şi hepatosplenomegalie. Limfoamele cu celule de manta sunt semnificativ mai rezistente la tratamentul cu chimioterapie combinată decât limfoamele foliculare. De asemenea, sunt incurabili.

Limfomul difuz cu celule mari este cel mai răspândit subtip de limfom non-Hodgkin la adulţi. O treime dintre pacienţi prezintă limfom afectarea locurilor extraganglionare, în special a capului şi gâtului, stomacului, pielii, oaselor, testiculelor şi sistemului nervos. Limfoamele difuze cu celule B mari adăpostesc de obicei mutaţii sau rearanjamente ale genei BCL6.

Practic, toate cazurile de limfom Burkitt sunt asociate cu modificări ale cromozomului 8q24, ducând la supraexprimarea c-myc, o oncogenă care codifică un regulator transcripţional al proliferării, diferenţierii şi apoptozei celulare. Adulţii cu limfom Burkitt care prezintă sarcini tumorale mari şi niveluri crescute de lactat dehidrogenază serice au un prognostic prost. Sarcina mare a tumorii poate fi asociată cu o stare hipermetabolică care poate fi declanşată de tratament pe măsură ce tumora suferă o liză bruscă. Acest sindrom de liză tumorală poate provoca hiperkaliemie, hiperfosfatemie, hiperuricemie şi hipocalcemie care pun viaţa în pericol.

La fel ca limfoamele cu celule B mature, limfoamele cu celulele T sunt un grup de boli eterogene cu multe subtipuri. Limfomul anaplazic cu celule mari este caracterizat prin proliferarea celulelor extrem de atipice care exprimă antigenul CD30. Aceste tumori au un fenotip cu celule T şi mai mult de 50% din cazuri sunt asociate cu translocarea cromozomială t(2;5)(p23;q35), rezultând proteina de fuziune nucleofosmin-limfom kinaza anaplazică (NPM-ALK). Activarea receptorului ALK tirozin kinazei are ca rezultat un semnal mitogen nereglat.

Un alt tip de limfom cu celule T este leucemia/limfomul cu celule T la adulţi, o boală agresivă asociată cu infecţia cu HTLV-I caracterizată prin adenopatie generalizată, hipergammaglobulinemie policlonală, hipercalcemie şi leziuni osoase litice.

Mielom cu celule plasmatice („multiplu")

Mielomul cu celule plasmatice (fost „mielom multiplu") este un tip special de neoplasm limfoid care rezultă din proliferarea malignă a celulelor B diferenţiate terminal (celule plasmatice) care secretă o imunoglobulină monoclonală numită proteină M. Aproape toate cazurile de mieloame sunt precedate de o afecţiune pre-malignă numită gammapatie monoclonală de semnificaţie nedeterminată (MGUS). MGUS este, prin definiţie, o afecţiune asimptomatică, benignă. Dar unii pacienţi cu MGUS produc o cantitate mică de proteină monoclonală a imunoglobulinei M. MGUS este destul de răspândită, întâlnită la 3% din populaţia generală cu vârsta peste 50 de ani. MGUS şi mielomul au, de asemenea, anumite anomalii genetice, susţinând ideea că mielomul evoluează din MGUS. Se pare că MGUS progresează la mielom cu o rată constantă de aproximativ 1% pe an. Astfel, patogenia mielomului cu celule plasmatice pare a fi un proces în două etape: stabilirea stării premaligne, MGUS, urmată de progresia către boala malignă, mielom.

MGUS pare să rezulte dintr-o varietate de anomalii citogenetice. De exemplu, aproximativ jumătate din cazurile de MGUS au translocare cromozomală care implică lanţul greu de imunoglobuline IgH pe cromozomul 14. În cealaltă jumătate de cazuri, se găseşte un număr crescut de cromozomi (hiperdiploidie). În 40% din cazurile de mielom, translocarea cromozomului 14 aduce IgH în juxtapunere cu una sau mai multe din cinci oncogene, ceea ce duce la supraexprimarea acestor oncogene. Hiperdiploidia este un alt mecanism de supraexprimare a anumitor gene importante în generarea celulelor plasmatice clonale în MGUS. Doar un mic procent de MGUS va progresa vreodată la mielom. Rata anuală constantă de progresie de la MGUS la mielom pare să sugereze că această progresie este

instigată de o „a doua lovitură aleatorie” mai degrabă decât de o acumulare de „lovituri”. Evenimentele care pot servi drept „a doua lovitură” includ modificări genetice suplimentare, dereglarea proliferării şi/sau apoptoza şi alterarea micromediului tumoral, printre altele.

Celulele de mielom prezintă o provocare unică în rândul cancerelor. Deoarece sunt neoplasme ale celulelor plasmatice secretoare de imunoglobuline, ele pun o povară grea asupra mecanismelor homeostatice celulare. Secreţia de imunoglobuline se desfăşoară de-a lungul căii secretorii şi necesită sinteza acestora la ribozomi, plierea şi maturarea corespunzătoare de către chaperonele moleculare din reticulul endoplasmatic şi transportul final către membrană pentru export. Atunci când volumul de secreţie de proteine depăşeşte capacitatea reticulului endoplasmatic de a le plia şi de a le menţine în mod corespunzător, proteinele desfăcute sau pliate greşit se acumulează. Astfel de proteine disfuncţionale sunt lipicioase; atunci când se adună, ele perturbă funcţia reticulului endoplasmatic, o afecţiune denumită stres reticulului endoplasmatic (Figura 5-22). Stresul reticulului endoplasmatic este detectat de receptori specifici din membrana reticulului endoplasmatic care funcţionează pentru a activa un mecanism de răspuns numit răspuns proteic nepliat. Răspunsul proteinelor desfăşurate exercită multe efecte pentru a reduce stresul ER, inclusiv încetinirea translaţiei proteinelor, încetinirea proliferării celulare, creşterea expresiei proteinelor chaperone şi îmbunătăţirea controlului calităţii proteinelor, inducerea degradarii proteinelor desfăşurate şi inducerea autofagiei, procesul prin care resturile celulare şi organelele sunt digerate în lizozomi. Dacă aceste răspunsuri adaptative nu sunt capabile să elibereze suficient stresul reticulului endoplasmatic, răspunsul proteic desfăşurat poate activa alternativ apoptoza. Patogenia mielomului implică frecvent activarea răspunsului proteic desfăşurat pentru a permite celulelor plasmatice neoplazice să facă faţă cererii secretoare ridicate în plus faţă de numeroasele provocări metabolice şi energetice asociate creşterii neoplazice. Deşi unele dintre efectele răspunsului proteic desfăşurat sunt benefice pentru ei, alte efecte fiziologice, inclusiv efectele antiproliferative, antisintetice şi pro-apoptotice, le sunt dăunătoare. Ca atare, celulele de mielom „merg pe o linie fină” în activarea răspunsului proteic desfăşurat. Abia acum începem să înţelegem modul în care răspunsul proteic desfăşurat este modificat în celulele de mielom pentru a le permite să-şi procure beneficiile, dar să scape de detrimente. Pentru a realiza acest lucru, o serie de gene implicate în răspunsul proteic desfăşurat sunt mutate în celulele plasmatice de mielom. Manipularea răspunsului proteic nepliat a fost una dintre cele mai eficiente strategii în tratamentul farmacologic al mielomului. De exemplu, inhibarea proteazomului din celulele mielomului elimină unul dintre mecanismele lor de adaptare, crescând stresul reticulului endoplasmatic dincolo de capacitatea lor de adaptare şi conducând la apoptoză.

FIGURA 5-22 Calea secretorie asigură translaţia, plierea şi secreţia de proteine adecvate prin reticulul endoplasmatic (RE) şi aparatul Golgi. Atunci când secreţia de

proteine are loc la un randament ridicat, cum ar fi în celulele de mielom, este posibil ca mecanismul secretor să nu poată ţine pasul cu volumul. Acest lucru poate duce la acumularea de proteine nepliate sau greşite în ER, care se pot agrega şi perturba funcţia ER. Acest lucru se numeşte stres ER şi este detectat de cei trei receptori, IRE1, PERK şi ATF6, care activează răspunsul proteic desfăşurat. Răspunsul proteic desfăşurat poate promova multe răspunsuri adaptative (prezentate cu etichete roz) pentru a permite celulelor să se adapteze la cererea mare de secretie. Alternativ, dacă stresul ER depăşeşte capacitatea de adaptare, răspunsul proteic desfăşurat poate declanşa apoptoza. Răspunsul proteic desfăşurat este foarte activ în celulele plasmatice de mielom, care produc şi secretă în mod constant imunoglobuline. (ERAD, degradare asociată reticulului endoplasmatic.)

Neoplasme mieloide

Neoplasmele mieloide sunt derivate din precursori hematopoietici. În funcţie de pasul precis al hematopoiezei, care este perturbat de anomaliile genetice moleculare, expansiunea celulară poate implica celule cu caracteristici asemănătoare oricărei faze de maturare mielocitară. Aceste celule pot fi citologic normale sau displazice. Neoplasmele mieloide sunt împărţite în general în trei grupe: neoplasme mieloproliferative, sindroame mielodisplazice şi leucemie mielogenă acută (AML). Neoplasmele mieloproliferative sunt marcate de proliferarea uneia sau mai multor linii mieloide, cum ar fi granulocite, celule eritroide şi megacariocite. Sindroamele mielodisplazice sunt caracterizate atât prin proliferarea, cât şi prin apoptoza celulelor hematopoietice; pacienţii afectaţi prezintă de obicei o măduvă osoasă hipercelulară, dar citopenii în fluxul sanguin periferic. AML este un neoplasm rapid progresiv derivat din precursori hematopoietici sau celule stem mieloide, care dau naştere la granulocite, monocite, eritrocite şi trombocite. Există mai multe dovezi că evenimentele genetice care apar la începutul maturizării celulelor stem pot duce la leucemie. În primul rând, există un timp de întârziere de 5-10 ani în dezvoltarea leucemiei după expunerea la agenţi cauzali cunoscuţi, cum ar fi chimioterapia, radiaţiile şi anumiţi solvenţi. În al doilea rând, multe cazuri de leucemie secundară evoluează dintr-o „fază pre-leucemică” prelungită, manifestată ca un sindrom mielodisplazic de hipoproducţie cu maturare anormală fără comportament malign real. În cele din urmă, examinarea celulelor precursoare într-un stadiu mai devreme decât clona expandată malignă în orice tip dat de leucemie poate dezvălui anomalii genetice, cum ar fi monosomia sau trisomia diferiţilor cromozomi. Modificări genetice suplimentare pot fi găsite în clona malignă în comparaţie cu celula stem morfologic normală care o precede din punct de vedere al dezvoltării.

Leucemiile mielogene acute au fost clasificate în mod tradiţional după morfologie şi coloraţie citochimică, aşa cum se arată în Tabelul 5-12. Tijele Auer sunt corpuri de incluziune citoplasmatică cristaline caracteristice, deşi nu sunt vizibile uniform în toate leucemiile mieloide (dar nu limfoide). Spre deosebire de celulele mieloide mature, celulele leucemice au nuclei mari imaturi cu cromatina deschisă şi nucleoli proeminenţi. Aspectul tipurilor de celule individuale ale AML reflectă tipul de celulă din care derivă. Leucemiile M1

provin din precursori mieloizi timpurii, fără maturizare aparentă către orice tip de celule mieloide terminale. Acest lucru este evident în lipsa granulelor sau a altor caracteristici care marchează celule mieloide mai mature. Leucemiile M3 sunt un neoplasm al promielocitelor, precursori ai granulocitelor, iar celulele M3 prezintă granule azurofile abundente tipice promielocitelor normale. Leucemiile M4 provin din precursori mieloizi care se pot diferenţia în granulocite sau monocite, în timp ce leucemiile M5 derivă din precursori deja implicaţi în descendenţa monocitelor. Prin urmare, celulele M4 şi M5 conţin ambele nucleul pliat caracteristic şi citoplasma gri a monocitelor, în timp ce celulele M4 conţin şi granule cu un model de colorare citochimică granulocitară. Leucemiile M6 şi M7 nu pot fi identificate cu uşurinţă din motive morfologice, dar imunocolorarea proteinelor eritrocitare este pozitivă în celulele M6, iar colorarea pentru glicoproteinele plachetare este evidentă în celulele M7.

TABELUL 5—12 Clasificarea morfologică a leucemiilor mielogene acute.

Ml Myel ob last $ wi t ho utdi fferent iati on

Înainte de introducerea tehnicilor genetice moleculare, în celulele leucemice ale unor pacienţi au fost observate deleţii cromozomiale, dublări şi translocaţii echilibrate. Clonarea regiunilor în care au loc translocaţii echilibrate a dezvăluit, în unele cazuri, un loc de translocare conservat care fuzionează reproductibil o genă cu alta, ducând la producerea unei noi proteine de fuziune. Leucemia acută a promielocitelor este marcată de translocarea t(15;17) care juxtapune gena PML cu gena RAR-a. RAR-a codifică un receptor al hormonului steroid al acidului retinoic, iar PML codifică un factor de transcripţie. Proteina de fuziune posedă activitate biologică nouă care are ca rezultat o proliferare sporită şi un bloc de diferenţiere. Interesant este că administrarea de acid alltrans retinoic (ATRA) poate restabili diferenţierea celulelor leucemice şi poate induce o remisiune temporară a leucemiei promeilocitare acute L, susţinând importanţa proteinei de fuziune RAR-a-PML. Monozomia cromozomului 7 poate fi observată în leucemiile care decurg din sindromul mielodisplaziei sau în leucemiile de novo, iar în ambele cazuri, această constatare este asociată cu un prognostic clinic mai prost. Monozomia cromozomului 7 şi alte modificări citogenetice seriale pot fi observate şi la recidiva leucemiei tratate, situaţie caracterizată printr-o evoluţie mai agresivă şi rezistenţă la terapie. Odată cu creşterea cunoştinţelor asupra diferitelor modificări genetice care domină comportamentul, prognosticul şi răspunsurile la tratament ale diferitelor forme de LMA, clasificarea acestei boli se deplasează treptat către o schemă de clasificare genetică (Tabelul 5-13). Această reclasificare va continua să evolueze pe măsură ce noi legături genetico-clinice sunt recunoscute şi stabilite.

TABELUL 5—13 Clasificarea moleculară a leucemiilor mielogene acute.

Leucemie mieloidă acută cu anomalii genetice recurente

AML cu t(8;22); RUNX1-RUNX1T1

AML cu inv(16) ort{16;16);C8FB-MYH11

APL cu t(15;17); PML-RARA

AML cu t(9;11); M LLT3-MLL

AML cu t(6;9); DEK-NUP214

AML cu inv(3) sau t(3;3); RPNt-EVH

AML (megacarioblastic) cu t<l ;22); R8M15-MKLl

Entitate provizorie; AML cu NPM1 mutant

Entitate provizorie; AML cu CEBPA mutant

Leucemie mieloidă acută cu modificări legate de mielodisplazice

Neoplasme mieloide legate de terapie

Leucemie mieloidă acută, nespecificată altfel

Sarcom mieloid

Proliferarea mieloidă legată de sindromul Down

Neoplasme blastice ale plafonului dendritic plasmacitoid

Ca neoplasme hematopoietice, leucemiile acute implică atât măduva osoasă anormală, cât şi (frecvent) celule leucemice (blastice) circulante anormale.

Ocazional, infiltrate leucemice extramedulare cunoscute sub numele de cloroame pot fi observate în alte organe şi pe suprafeţele mucoasei. O creştere marcată a numărului de blasti circulante poate provoca uneori obstrucţie vasculară însoţită de hemoragie şi infarct în paturile vasculare cerebrale şi pulmonare. Această leucostază duce la complicaţii precum accident vascular cerebral, ocluzie a venei retiniene şi infarct pulmonar. În majoritatea cazurilor de LMA şi alte leucemii, hemograma periferică a granulocitelor mature, eritrocitelor şi trombocitelor este scăzută. Acest lucru se datorează probabil înghesuirii măduvei osoase de către celulele blastice şi elaborării de substanţe inhibitoare de către celulele leucemice, sau din cauza modificării micromediului stromal al măduvei osoase şi a mediului citokinelor necesare pentru hematopoieza normală. Susceptibilitatea la infecţii ca urmare a scăderii numărului şi funcţiei granulocitelor şi sângerările anormale ca urmare a numărului scăzut de trombocite sunt manifestări frecvente la pacienţii cu leucemie.

Leucemia mielogenă cronică (LMC) este cel mai cunoscut neoplasm mieloproliferativ. Este o leucemie indolentă manifestată printr-un număr crescut de granulocite imature în măduva şi circulaţia periferică. Unul dintre caracteristicile LMC este cromozomul Philadelphia, o caracteristică citogenetică care este rezultatul translocării echilibrate a cromozomilor 9 şi 22, rezultând o genă de fuziune, bcr-abl, care codifică o kinază care fosforilează câteva

proteine cheie implicate în creşterea şi apoptoza celulelor. LMC se transformă în cele din urmă în leucemie acută (criză blastică), însoţită de modificări citogenetice ulterioare. Terapiile direcţionate care inhibă funcţia enzimatică a kinazei bcr-abl prin concurenţa cu situsul de legare a ATP induc remisii la majoritatea pacienţilor în faza cronică a LMC. În plus, rezistenţa la aceşti inhibitori bcr-abl poate implica amplificarea punctului de întrerupere bcr-abl, precum şi dezvoltarea (sau expansiunea clonală) a mutaţiilor în buzunarul de legare a ATP al bcr-abl, care interzic legarea inhibitorilor.

EFECTELE SISTEMICE ALE NEOPLAZIEI

Multe efecte ale tumorilor maligne sunt mediate nu de celulele tumorale în sine, ci de efecte directe şi indirecte, aşa cum este subliniat în Tabelele 5-14 şi, respectiv, 5-15. Efectele directe (vezi Tabelul 5-14) includ compresia sau invazia structurilor vitale, cum ar fi vasele de sânge şi limfatice, nervi, măduva spinării sau creierul, oasele, căile respiratorii, tractul gastro-intestinal şi tractul urinar. Acestea pot provoca un model tipic de durere, precum şi disfuncţia organului implicat şi obstrucţia unei conducte. Ocazional, un răspuns inflamator sau desmoplastic al gazdei, mai degrabă decât tumora în sine, poate duce la acelaşi efect.

TABELUL 5—14 Efecte sistemice directe ale neoplasmelor.

TABELUL 5—15 Sindroame paraneoplazice (efecte sistemice indirecte ale neoplasmelor).

ACTH, hormon adrenocorticotrop; ADH, hormon antidiuretic (arginina vasopresină); ANP, proteina natriuretică atrială; FSH, hormon foliculo-stimulant; GI, gastrointestinal; |3-hCG, gonadotropină corionică umană; LH, hormon luteinizant; PTH, hormon paratiroidian; SIADH, sindrom de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic.

Efectele indirecte (vezi Tabelul 5-15) sunt eterogene şi puţin înţelese. De asemenea, debutul şi evoluţia clinică a acestor efecte sunt imprevizibile. Când afectează ţinte îndepărtate neimplicate de tumoră, ele sunt denumite în mod colectiv sindroame paraneoplazice. Unele dintre aceste efecte sunt sindroame stereotipe rezultate din elaborarea de hormoni peptidici sau citokine cu activitate biologică specifică, după cum se arată în Tabelul 5-15. Peptidele secretate de un anumit neoplasm pot reflecta ţesutul de origine sau pot fi rezultatul activării genelor latente care nu sunt exprimate în mod normal. Exemple comune de fenomene paraneoplazice includ sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH), care apare cel mai adesea în cancerul pulmonar cu celule mici. Rezultatul producţiei ectopice de ADH este reţinerea apei libere şi hiponatremia, care poate duce la alterarea senzorială, comă şi moarte. O altă peptidă secretată în cancerul pulmonar cu celule mici este ACTH, care poate provoca sindromul Cushing din excesul de adrenocorticosteroizi, cu fragilitate a pielii, redistribuire centrală a grăsimii corporale, miopatie proximală şi alte caracteristici. Hipercalcemia poate apărea în multe tipuri de afecţiuni maligne. Are mai

multe cauze, inclusiv secreţia unei peptide asemănătoare hormonului paratiroidian ca urmare a activării genei proteinei legate de hormonul paratiroidian (PTHrP), precum şi elaborarea de citokine cu acţiune locală care cresc absorbţia osoasă în zonele de infiltrare tumorală a osului. Unele sindroame paraneoplazice, în special cele care implică sistemul nervos, sunt legate de anticorpii generaţi ca răspuns la celulele canceroase care reacţionează încrucişat cu celulele normale din sistemul nervos.

În unele afecţiuni maligne, cum ar fi NET, mai multe peptide active pot acţiona în comun pentru a produce o constelaţie de simptome şi efecte asupra ţesuturilor. Citokinele, cum ar fi interleukinele şi factorul de necroză tumorală, pot fi responsabile pentru febra asociată tumorilor şi pierderea în greutate. Unele sindroame paraneoplazice sunt asociate cu dezvoltarea de autoanticorpi. Acestea pot deriva dintr-un răspuns imun la antigenele asociate tumorii sau dintr-o producţie inadecvată de anticorpi, aşa cum poate apărea în neoplasmele limfoide. În cele din urmă, produşii de acid nucleic, citoplasmatici şi membranari ai defalcării celulelor pot duce la electroliţi şi alte anomalii metabolice, precum şi tulburări coagulopatice, ducând la coagulare sau sângerare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt semnele distinctive ale bolilor hematologice maligne?

Care sunt unele caracteristici ale limfoamelor de grad scăzut?

Care sunt unele caracteristici ale limfoamelor de grad înalt?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 749-51 pentru răspunsuri)

CAZUL 18

Un bărbat de 54 de ani prezintă câteva săptămâni de înroşire facială şi diaree. Simptomele lui au început intermitent, dar devin din ce în ce mai constante. O colectare de urină de 24 de ore relevă un nivel crescut de acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA), un metabolit al serotoninei. O tomografie computerizată abdominală arată o masă mezenterică de 2 cm în ileon şi tumori metastatice probabile la nivelul ficatului.

Întrebări

Acest pacient are sindromul carcinoid malign. Din ce tip de ţesut apar tumorile carcinoide şi cum ţine cont de locul în care apar pentru prima dată?

Ce explică asocierea frecventă a simptomelor sistemice, aşa-numitul sindrom carcinoid, cu tumorile carcinoide?

De ce este utilă colectarea urinei de 24 de ore pentru 5-HIAA în diagnosticul sindromului carcinoid?

CAZUL 19

Un bărbat de 54 de ani se prezintă la clinică pentru un control de rutină. Este bine, fără plângeri fizice. Istoria este remarcabilă doar pentru un tată cu cancer de colon la vârsta de 55 de ani. Examenul fizic este normal. Se discută despre screening-ul cancerului, iar pacientul este trimis acasă cu materiale de testare a sângelui ocult în fecale şi programat pentru o colonoscopie. Rezultatele testelor de sânge ocult în fecale sunt pozitive. Colonoscopia evidenţiază un adenom vilos şi un carcinom de 2 cm.

Întrebări

Cum se crede că cele două leziuni - adenom şi carcinom - sunt legate?

Care sunt cele două linii principale de probă în favoarea unui astfel de model?

Descrieţi modificările genetice în progresia treptată a cancerului de colon şi modificările fenotipice asociate cu aceste modificări.

Care este explicaţia prezenţei sângelui ocult în scaunele pacienţilor cu cancer colorectal precoce?

CAZUL 20

O femeie in varsta de 40 de ani se prezinta pentru evaluarea unui nodul la san pe partea stanga. Ea are un istoric familial puternic pozitiv, mama ei şi o soră mai mare având ambele cancer la sân. Examenul fizic este remarcabil pentru un nodul de 2 cm la sânul stâng. O biopsie arată carcinom ductal invaziv. Tumora este pozitivă pentru expresia receptorului de estrogen şi amplificarea genei HER2.

Întrebări

Ce factori genetici ar fi putut fi implicaţi în riscul acestei paciente de a dezvolta cancer de sân?

Care sunt cele două subtipuri majore de cancer de sân?

Descrieţi diferenţa dintre cancerul de sân invaziv şi carcinomul in situ.

Cum sunt cunoştinţele noastre despre receptorii tumorali utilizaţi în tratamentul cancerului de sân?

CAZUL 21

Un tânăr de 25 de ani se prezintă cu o plângere de mărire a testiculelor. Examenul relevă un nodul dur pe testiculul stâng, de 2 cm în diametru.

Orhiectomia este diagnosticul cancerului testicular.

Întrebări

Din ce elemente celulare ale testiculelor ia naştere în general cancerul testicular? Care este dezvoltarea normală a acestor celule?

Pe lângă testicule, unde altundeva ar putea apărea cancerul testicular? Care este explicaţia acestei distribuţii?

Ce markeri serici ar putea fi monitorizaţi pentru a evalua progresia bolii şi răspunsul la terapie?

CAZUL 22

Un adolescent de 16 ani anterior sănătos prezintă un istoric de 2 luni de durere şi umflare a genunchiului. A crezut că a început după un meci de fotbal, dar nu s-a îmbunătăţit. Examenul fizic arată umflarea marcată a genunchiului şi a coapsei distale. Radiografiile arată o masă parţial calcifiată de 3 cm în femurul distal, chiar deasupra articulaţiei genunchiului. O biopsie evidenţiază un osteosarcom.

Întrebări

Din ce ţesuturi apar sarcoamele?

De ce multe sarcoame sunt mai frecvente la copii, adolescenţi şi adulţi tineri decât la adulţii în vârstă?

Care sunt cauzele calcificărilor care pot fi observate în osteosarcoame?

CAZUL 23

O femeie de 28 de ani se prezintă la medicul ei primar cu plângeri de oboseală, febră intermitentă şi scădere în greutate de 5 kg într-o perioadă de 6 săptămâni. Istoricul ei medical este remarcabil pentru un transplant renal la vârsta de 15 ani efectuat pentru boală renală în stadiu terminal ca urmare a glomerulonefritei post-streptococice. Examenul fizic evidenţiază doi ganglioni limfatici măriţi, matăşi, nesensibili în lanţul cervical anterior stâng; un ganglion limfatic ferm, nesensibil de 1,5 cm în zona inghinală dreaptă; şi un ficat mărit. Biopsia ganglionilor limfatici din regiunea cervicală dezvăluie limfom folicular, cu celule clivate.

Întrebări

O teorie afirmă că stimularea sau modularea imună cronică poate fi un pas timpuriu în limfogeneza. Ce observaţii susţin această viziune?

Cum s-ar clasifica limfomul acestui pacient? Care sunt unele caracteristici ale acestui grad de limfom?

Din ce linie celulară provin limfoamele foliculare? Care sunt unele dintre mutaţiile genetice frecvente observate cu acest tip de limfom? Cum ar putea una dintre aceste mutaţii să contribuie la formarea limfomului?

Care este mecanismul fiziopatologic care provoacă febra şi pierderea în greutate a acestui pacient?

CAZUL 24

O femeie de 22 de ani se prezintă cu un istoric de 2 săptămâni de oboseală, sângerare de la gingii şi sângerare menstruală foarte abundentă. Examenul fizic dezvăluie o femeie palidă, cu splina mărită şi peteşii pe picioare. Un număr complet de celule sanguine arată un număr mare de leucocite marcat crescut (WBC 178.000) cu anemie severă (hemoglobină 7,8) şi trombocitopenie (numărul de trombocite 25.000). Celulele blastice (celule leucemice anormal de imature) cuprind 30% din numărul total de celule albe. O biopsie de măduvă osoasă este pozitivă pentru AML de tip Ml.

Întrebări

Cum sunt clasificate leucemiile în general? Mai precis, cum sunt clasificate AML-urile?

Ce explică simptomele şi constatările fizice ale pacientului? Ce

pot fi prezente alte simptome sau semne majore?

Ce tipuri de anomalii genetice sunt responsabile pentru dezvoltarea leucemiilor? Cum pot fi folosite aceste cunoştinţe pentru a trata unele leucemii?

CAZUL 25

Un bărbat în vârstă de 64 de ani este adus la camera de urgenţă de către familia sa pentru evaluarea modificărilor stării psihice. Ei au observat că devenea oarecum confuz cu o zi înainte de prezentare, descriindu-l ca „doar că nu se comportă ca eul său obişnuit". În acea dimineaţă, abia era excitat şi chiar mai confuz. Anterior se simţea puţin obosit, dar nu se plângea, cu excepţia unei tuse sâcâitoare. Nu suferise căderi sau traumatisme la cap. Avea un istoric de fumat de peste 50 de pachete de ani şi în prezent fumează un pachet pe zi. O radiografie toracică arată o masă de 3 cm în câmpul pulmonar superior drept. Analizele chimice ale sângelui arată un nivel de calciu seric de 14 mg/dL. O tomografie computerizată a capului este normală.

Întrebări

Care este cauza probabilă a modificărilor stării mentale ale pacientului?

Ce poate explica nivelul ridicat de calciu seric?

Care este o altă posibilă anomalie electrolitică găsită la persoanele cu afecţiuni maligne, care poate duce, de asemenea, la scăderea nivelului de conştienţă?

REFERINȚE

General

DeVita VT et al. Cancer: Principii şi practica oncologiei, ed. a 10-a. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

Hanahan D şi colab. Semnele distinctive ale cancerului: generaţia următoare. Celulă. 2011 Mar 4;144(5):646-74. [PMID: 21376230]

Mendelsohn J şi colab. Baza moleculară a cancerului, ed. a 4-a. WB Saunders, 2014.

Genetica si epigenetica cancerului

Corces MR şi colab. Genomul cancerului tridimensional. Curr Opin Genet Dev. Februarie 2016;36:1-7. [PMID: 26855137]

Dawson MA. Epigenomul cancerului: concepte, provocări şi oportunităţi terapeutice. Ştiinţă. 2017 Mar 17;355(6330):1147-52. [PMID: 28302822]

Jeggo PA şi colab. Repararea ADN-ului, stabilitatea genomului şi cancerul: o perspectivă istorică. Nat Rev Cancer. 2016;16:35-42. [PMID: 26667849]

Kinnaird A şi colab. Controlul metabolic al epigeneticii în cancer. Nat Rev Cancer. 2016 nov;16(11):694-707. [PMID: 27634449]

Koschmann C şi colab. Factori de reglare a cromatinei mutante ca factori declanşatori ai tumorii în cancer. Cancer Res. 2017 15 ian;77(2):227-33. [PMID: 28062403]

Martincorena I şi colab. Mutaţie somatică în cancer şi celule normale. Ştiinţă. 25 septembrie 2015;349(6255):1483-9. [PMID: 26404825]

Torgovnick A şi colab. Mecanisme de reparare a ADN-ului în dezvoltarea şi terapia cancerului. Front Genet. 23 apr 2015;6:157. [PMID: 25954303]

Metabolismul cancerului

DeBerardinis RJ et al. Fundamentele metabolismului cancerului. Sci Adv. 27 mai 2016;2(5):e1600200. [PMID: 27386546]

Pavlova NN şi colab. Semnele distinctive emergente ale metabolismului cancerului. Cell Metab. 12 ian 2016;23(1):27-47. [PMID: 26771115]

Stroma tumorală şi factorii gazdă

Bhome R şi colab. O vedere de sus în jos a micromediului tumoral: structură, celule şi semnalizare. Front Cell Dev Biol. 29 mai 2015;3:33. [PMID: 26075202]

Rajaqapala SV şi colab. Microbiomul uman şi cancerul. Cancer Prev Res (Phila). 2017 Apr;10(4):226-34. [PMID: 28096237]

Turley SJ şi colab. Semne distinctive imunologice ale celulelor stromale din micromediul tumoral. Nat Rev Immunol. 2015 nov;15(11):669-82. [PMID: 26471778]

Weis SM şi colab. Angiogeneza tumorală: căi moleculare şi ţinte terapeutice. Nat Med. 2011 Nov 7;17(11):1359-70. [PMID: 22064426]

Eterogeneitatea tumorii şi celulele stem

Brown DV şi colab. Perspective asupra următoarei generaţii de cercetare a celulelor stem canceroase. Front Biosci. 2014 iunie 1;19:1015-27. [PMID: 24896333]

Kreso A şi colab. Evoluţia modelului de celule stem canceroase. Celulă stem celulară. 2014 Mar 6;14(3):275-91. [PMID: 24607403]

McGranahan N şi colab. Eterogenitatea clonală şi evoluţia tumorii: trecut, prezent şi viitor. Celulă. 9 februarie 2017;168(4):613-28. [PMID: 28187284]

Imunologie tumorală

Chen DS şi colab. Elemente ale imunităţii cancerului şi punctul de referinţă al imunului cancerului. Natură. 2017 18 ian;541(7637):321-30. [PMID: 28102259]

Munn LL. Cancer şi inflamaţie. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2017 martie;9(2). [Epub înainte de tipărire] [PMID: 27943646]

Cancer de colon

Gelsomino F şi colab. Rolul evolutiv al instabilităţii microsateliţilor în cancerul colorectal: o revizuire. Cancer Treat Rev. 2016 Dec;51:19-26. [PMID: 27838401]

Grady WM şi colab. Patogenia moleculară a cancerului colorectal şi aplicarea sa potenţială la screening-ul cancerului colorectal. Dig Dis Sci. 2015 Mar;60(3):762-72. [PMID: 25492499]

Mahasneh A şi colab. Biomarkeri moleculari pentru un diagnostic precoce, un tratament eficient şi un prognostic al cancerului colorectal: actualizări actuale. Exp Mol Pathol. 2017 iunie;102(3):475-83. [PMID: 28506769]

Okugawa Y şi colab. Alterări epigenetice în cancerul colorectal: biomarkeri emergenti. Gastroenterologie. 2015 oct;149(5):1204-25. [PMID: 26216839]

Sepulveda AR şi colab. Biomarkeri moleculari pentru evaluarea cancerului colorectal: ghid de la Societatea Americană de Patologie Clinică, Colegiul Patologilor Americani, Asociaţia pentru Patologia Moleculară şi Societatea Americană de Oncologie Clinică. J Mol Diagn. 2017 Mar;19(2):187-225. [PMID: 28185757]

Cancer mamar

Afghahi A şi colab. Peisajul în schimbare al testării genetice pentru predispoziţia moştenită la cancerul de sân. Curr Treat Options Oncol. 2017 mai;18(5):27. [PMID: 28439798]

Kleibl Z şi colab. Femeile cu risc crescut de cancer de sân: caracteristici moleculare, prezentare clinică şi management. Sânul. 2016 august;28:136-44. [PMID: 27318168]

Roulot A şi colab. Eterogenitatea tumorală a cancerului de sân. Ann Biol Clin (Paris). 2016 Dec 1;74(6):653-60. [PMID: 27848916]

Skol AD şi colab. Genetica riscului de cancer de sân în era post-genom: gânduri despre designul studiului pentru a trece peste BRCA şi spre relevanţă clinică. Cancer mamar Res. 2016 Oct 3;18(1):99. [PMID: 27716388]

Cancerul pulmonar

Chen Z şi colab. Cancerul pulmonar fără celule mici: un set eterogen de boli. Nat Rev Cancer. 2014 august;14(8):535-46. [PMID: 25056707]

Kadara H şi colab. Evenimente timpurii în patogeneza moleculară a cancerului pulmonar. Cancer Prev Res (Phila). 2016 iulie;9(7):518-27. [PMID: 27006378]

Wood SL şi colab. Histologia moleculară a cancerului pulmonar: de la ţinte la tratamente. Cancer Treat Rev. 2015 Apr;41(4):361-75. [PMID: 25825324]

Tumori neuroendocrine

Kunz PL. Tumorile carcinoide şi neuroendocrine: pe baza succesului. J Clin Oncol. 2015 iunie 1;33(16):1855-63. [PMID: 25918282]

Cancer testicular şi alte tumori cu celule germinale

Gonzalez-Exposito R şi colab. Biologia moleculară a tumorilor cu celule germinale testiculare. Clin Transl Oncol. 2016 iunie;18(6):550-6. [PMID 26482724]

Neoplasme hematologice

Bianchi G şi colab. Patogenie dincolo de clona (clonele) cancerului în mielomul multiplu. Sânge. 14 mai 2015;125(20):3049-58. [PMID: 25838343]

De Kouchkovsky J şi colab. Leucemie mieloidă acută: o revizuire cuprinzătoare şi o actualizare din 2016. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441. [PMID: 27367478]

Fabbri G şi colab. Patogenia moleculară a leucemiei limfocitare cronice. Nat Rev Cancer. 2016 Mar;16(3):145-62. [PMID: 26911189]

Hunger SP şi colab. Redefinirea clasificării ALL: spre detectarea ALL cu risc ridicat şi implementarea medicinei de precizie. Sânge. 25 iunie 2015;125(26):3977-87. [PMID: 25999453]

Nogal H şi colab. Patogenia limfomului non-Hodgkin. J Clin Oncol. 2011 mai 10;29(14):1803-11. [PMID: 21483013]

Spivak JL. Neoplasme mieloproliferative. N Engl J Med. 2017 iunie 1;376(22):2168-81. [PMID: 28564565]

CAPITOL

6

Tulburări de sânge

J. Ben Davoren, MD, PhD, şi Gerald Hsu, MD, PhD

STRUCTURA ŞI FUNCȚIA NORMALE

Sângele este un fluid extrem de complex, compus atât din elemente formate (globule roşii, globule albe, trombocite) cât şi din plasmă. Globulele roşii (eritrocitele) sunt cele mai frecvente elemente formate, transportând oxigen către celulele corpului prin componenta lor principală, hemoglobina. Celulele albe din sânge sunt în general prezente la aproximativ 1/700 din numărul eritrocitelor şi funcţionează ca mediatori ai răspunsurilor imune la infecţie sau la alţi stimuli de inflamaţie. Trombocitele sunt elementele formate care participă la coagulare. Plasma este în mare parte apă, electroliţi şi proteine plasmatice. Proteinele plasmatice cele mai importante în coagularea sângelui sunt factorii de coagulare. Deoarece sângele circulă în tot organismul, modificările fiziologiei normale a sângelui - fie elemente formate, fie proteine plasmatice - pot avea consecinţe adverse pe scară largă.

ELEMENTE DE SÂNGE FORMATE

Anatomie

Măduva osoasă şi hematopoieza

Deşi elementele mature formate din sânge sunt destul de diferite între ele atât în structură, cât şi în funcţie, toate aceste celule se dezvoltă dintr-o populaţie comună de celule stem hematopoietice, care rezidă în măduva osoasă. Procesul de dezvoltare se numeşte hematopoieză şi reprezintă o sarcină metabolică enormă pentru organism. În fiecare zi sunt produse peste 100 de miliarde de celule. Acest lucru face ca măduva osoasă să fie unul dintre cele mai active organe din organism. La adulţi, cea mai mare parte a măduvei active se află în vertebre, stern şi coaste. La copii, măduva este mai activă în oasele lungi.

Procesul de diferenţiere de la celula stem la eritrocite mature, granulocite, limfocite, monocite sau trombocite este prezentat în Figura 6-1. Nu este clar exact ce evenimente timpurii conduc celulele stem în diviziune pe o anumită cale de dezvoltare, dar multe peptide diferite, numite citokine, sunt în mod clar implicate (Tabelul 6-1; vezi şi Capitolul 3). Poate pentru că celulele albe mature au un timp de înjumătăţire mult mai scurt în

circulaţie, precursorii celulelor albe depăşesc de obicei precursorii celulelor roşii cu un raport de 3:1 în măduva osoasă.

Celulă stem multipotentă neangajată

FIGURA 6—1 Hematopoieza: dezvoltarea elementelor formate din sânge din celulele stem din măduva osoasă. Celulele sub linia orizontală se găsesc în sângele periferic normal. Sunt prezentate principalele citokine care stimulează fiecare linie celulară să se diferenţieze. (CSF, factor de stimulare a coloniilor; EPO, eritropoietină; G, granulocite; IL, interleukină; M, macrofag; SCF, factor de celule stem; TPO, trombopoietină) Vezi Tabelul 6-1

pentru detalii. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

TABELUL 6—1 Citokine care reglează hematopoieza.

LCR, factor de stimulare a coloniilor; G, granulocit; IL, interleukină; M, macrofag; SCF, factor de celule stem.

Principalul hormon care stimulează producerea de eritrocite (eritropoieza) este eritropoietina. Această peptidă este produsă de rinichi şi reglează producţia de globule roşii printr-un sistem de feedback: când nivelul hemoglobinei din sânge scade (anemie), livrarea de oxigen către rinichi scade, iar rinichii produc mai multă eritropoietină, determinând măduva să producă mai multe celule roşii. Când nivelul hemoglobinei creşte, rinichii produc mai puţină eritropoietină, iar măduva mai puţine celule roşii.

Pentru globulele albe, situaţia este mai complexă. Cele mai comune celule sunt granulocitele, numite astfel deoarece citoplasmele lor sunt umplute cu granule. Dintre acestea, neutrofilele sunt cele mai răspândite şi cele mai importante celule în producerea inflamaţiei. Producţia de granulocite (mielopoieza) poate fi afectată de multe citokine în diferite stadii de dezvoltare. Figura 6-1 arată că interleukina-3 (IL-3), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) sunt cele mai importante. Toate cele trei proteine au fost purificate, secvenţiate şi donate. Ultimele două proteine sunt utilizate terapeutic. Spre deosebire de G-CSF, GM-CSF stimulează, de asemenea, maturarea unei linii diferite de celule albe din sânge, linia monocitemacrofage. Aceste celule fac, de asemenea, parte din sistemul imunitar (adică, ele ingerează bacterii străine) şi pot locui în piele şi în alte ţesuturi, nu doar în sânge. Funcţia lor, împreună cu cea a populaţiilor de limfocite B şi T, este discutată mai pe larg în Capitolul 3.

Trombocitele nu sunt celule, ci fragmente de celule mai mari multinucleate din măduvă numite megacariocite. Trombocitele sunt esenţiale pentru coagularea normală a sângelui. Producţia de trombocite este, de asemenea, stimulată de citokine

multiple, dar depinde în principal de acţiunea IL-3, IL-6, IL-11 şi trombopoietină (TPO). Această peptidă este produsă de ficat, rinichi, muşchi scheletici şi stroma măduvei. Un model de trombopoieză propune că producerea de TPO are loc la o rată constantă. Cu toate acestea, cantitatea de acest hormon liber să interacţioneze cu precursorii trombocitelor creşte şi scade, probabil ca urmare a absorbţiei de către receptorii TPO (c-Mpl) de pe trombocitele existente în sânge. Prin urmare, un număr scăzut de trombocite (cu o masă mai mică de c-Mpl) stimulează trombopoieza ca rezultat al nivelurilor circulante crescute de TPO. Un al doilea model propune că nivelurile scăzute de trombocite pot induce producţia crescută de TPO în celulele stromale ale măduvei prin intermediul diferitelor citokine, inclusiv factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF) şi factorul de creştere a fibroblastelor (FGF). Aceste două modele nu se exclud neapărat reciproc. Inflamaţia poate duce, de asemenea, la trombocitoză prin creşterea mediată de IL-6 a producţiei de TPO de către ficat.

Pentru toată complexitatea şi activitatea metabolică a măduvei, există o reglare extraordinară a măduvei prin interacţiunea diferitelor citokine. În mod normal, doar cele mai mature elemente din fiecare linie celulară sunt eliberate în circulaţia generală, demonstrând acest control rafinat asupra dezvoltării. Mecanisme complexe de feedback negativ trebuie să funcţioneze pentru a menţine cantităţile circulante din fiecare element format la nivelurile consistente la care se găsesc.

Examinarea oportunităţii dezvoltării celulelor sanguine este cel mai bine efectuată cu microscopul, folosind frotiu subţire de sânge (Figura 6-2). Echipamentul tehnic modern, care poate sorta optic celulele după dimensiune şi diferiţi parametri optici reflectorizaţi, oferă informaţii importante, în special despre dacă numerele de celule sunt în afara intervalelor normale (Tabelul 6-2). Cu toate acestea, examinarea microscopică a frotiului de sânge, de obicei folosind coloraţia Wright, oferă informaţii suplimentare odată ce este detectată o anomalie şi trebuie făcută întotdeauna atunci când se suspectează o tulburare de sânge din motive clinice.

FIGURA 6-2 Frotiu normal de sânge subţire, observat la putere scăzută (40*) cu coloraţie Wright. Eritrocitele predomină şi pot fi văzute a fi discuri subţiri cu paloare centrală (vezi textul). Trombocitele sunt numeroasele corpuri mici, întunecate. Celulele mai mari cu nuclei lobulaţi sunt neutrofile mature. Limfocitele şi monocitele nu sunt prezente pe acest frotiu.

TABELUL 6-2 Valori normale obţinute pe hemoleucograma automatizat – elemente formate din sânge.

Element	Masculin Adult	Femeie Adult

Fiziologie

Eritrocite

Globulele roşii mature sunt celule biconcave, în formă de disc, pline cu hemoglobină, care funcţionează ca componentă care transportă oxigenul a sângelui. Spre deosebire de majoritatea celorlalte celule, ele nu au nuclei la maturitate; nucleii lor sunt extrudaţi în timpul fazei finale a dezvoltării eritrocitelor. Prezenţa eritrocitelor cu nuclei în frotiul de sânge periferic sugerează o stare de boală subiacentă. Celulele roşii normale au un diametru de aproximativ 8 pm, o dimensiune mai mare decât cele mai mici capilare. Cu toate acestea, forma lor biconcavă le oferă suficientă flexibilitate pentru a se strecura prin capilare mici şi pentru a furniza oxigen ţesuturilor. Odată extrudate din măduva osoasă, eritrocitele individuale funcţionează timp de aproximativ 120 de zile înainte de a fi îndepărtate din circulaţie de către splină.

Într-un frotiu de sânge tipic (colorat cu coloraţie Wright), eritrocitele domină câmpul microscopic, iar forma lor biconcavă a discului seamănă cu cea a unei gogoşi. Există o margine exterioară mai groasă care pare roşie din cauza hemoglobinei prezente şi o zonă de paloare centrală unde discul este cel mai subţire. Eritrocitele tinere (reticulocitele) par mai albastre (bazofile) deoarece mai contin niste ribozomi si mitocondrii timp de cateva zile dupa extrudarea nucleilor.

Hemoglobina este cea mai importantă substanţă din eritrocit. Această proteină este de fapt un tetramer, format din două subunităţi de proteină a şi două subunităţi de proteină p (în hemoglobina adultă normală, numită hemoglobină A). Fiecare subunitate a sau p conţine porţiunea reală de legare a oxigenului a complexului, hem. Hemul este un compus al cărui atom important este fierul; acest atom este cel care leagă oxigenul în plămâni şi, ulterior, îl eliberează în ţesuturile corpului. Un nivel scăzut de hemoglobină în sânge, dintr-o varietate de cauze (vezi discuţia ulterioară), este anemia, cea mai frecventă tulburare generală a sângelui.

Granulocite: neutrofile, eozinofile şi bazofile

Granulocitele sunt cele mai comune celule albe din sânge; dintre acestea, neutrofilele sunt cele mai abundente, urmate de eozinofile şi bazofile (vezi Tabelul 6-2). Din punct de vedere al dezvoltării, toate cele trei tipuri sunt similare: pe măsură ce se maturizează, nucleele lor devin mai contorte şi mai multilobate şi fiecare dezvoltă o citoplasmă plină cu granule. Aceste granule conţin o varietate de enzime, prostaglandine şi mediatori ai inflamaţiei, cu factori specifici dependenţi de tipul de celulă. Celulele progenitoare timpurii pentru fiecare tip de granulocite („blaste") nu se pot distinge la examinarea microscopică a măduvei osoase, dar sub influenţa diferitelor citokine, ele devin tipuri de celule distincte morfologic.

Bazofilele conţin granule albastru foarte închis sau violet atunci când sunt colorate fie cu colorant Giemsa, fie cu colorant Wright. Granulele bazofile sunt mari şi, de

obicei, ascund nucleul datorită densităţii lor. În mod normal, bazofilele funcţionează în reacţiile de hipersensibilitate (aşa cum este descris în capitolul 3). Cu toate acestea, numărul lor poate fi crescut în bolile care nu sunt asociate cu hipersensibilitate, cum ar fi leucemia mielogenă cronică.

Eozinofilele conţin granule mari, izbitor de „eozinofile" (colorate în roşu cu coloraţie Wright sau Giemsa). Nucleii de eozinofile sunt de obicei bilobaţi. În mod normal, eozinofilele funcţionează ca parte a răspunsului inflamator la paraziţi prea mari pentru a fi înghiţiţi de celulele imune individuale. De asemenea, sunt implicaţi în unele reacţii alergice.

Neutrofilele conţin granule care sunt „neutrofile" (adică, nici eozinofile, nici bazofile). Deşi predomină în sânge, funcţia lor majoră este de fapt în ţesuturi; trebuie să părăsească sângele inserându-se între celulele endoteliale ale sistemului vascular pentru a ajunge la locurile de leziune sau infecţie. Granulele lor conţin enzime foarte active, cum ar fi mieloperoxidaza, care, împreună cu ionii de oxigen de radical liber produşi de enzimele membranare, cum ar fi nicotinamida adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidaza, ucid bacteriile pe care neutrofilele le ingerează prin endocitoză sau fagocitoză. Ele sunt „prima linie de apărare" împotriva agenţilor patogeni bacterieni, iar un număr redus de ei (leucopenie) duce direct la o incidenţă mare a infecţiilor bacteriene semnificative (vezi discuţia ulterioară). Dintre toate celulele produse de măduva osoasă, neutrofilele cuprind cea mai mare fracţiune. Durata lor de viaţă în sânge, de doar 8 ore, este mult mai scurtă decât cea a oricărui alt tip de celule. Dovezile importanţei lor şi a supravieţuirii lor scurte se manifestă în mod obişnuit, deoarece examinarea microscopică a unui frotiu de sânge de la un pacient cu o infecţie activă poate arăta nu numai un număr crescut de neutrofile mature, multilobate (neutrofilie), ci şi un număr crescut de celule mai puţin mature. Aceste celule mai puţin mature, eliberate dintr-un bazin mare de stocare în măduva osoasă, sunt numite benzi şi au un nucleu caracteristic în formă de potcoavă care nu este încă complet lobulat. Fenomenul de găsire a acestor celule în sângele periferic se numeşte deplasare la stânga a liniei de granulocite.

Alte globule albe: monocite şi limfocite

Atât monocitele, cât şi limfocitele provin din celula stem comună. Capacitatea pluripotenţială larg răspândită a celulelor stem de a se diferenţia în aceste celule, în plus faţă de granulocite, eritrocite şi trombocite, face ca transplantul de măduvă osoasă să fie o opţiune terapeutică pentru tulburările sistemului imunitar şi bolile maligne. Monocitele au o durată de viaţă foarte lungă, probabil câteva luni, dar petrec doar aproximativ 3 zile în circulaţie. Ele se află în mare parte în ţesuturi şi acţionează acolo ca celule imunitare care înghit (fagocitază) bacteriile şi, ulterior, pot „prezenta" componente ale acestor bacterii la limfocite într-un mod care amplifică şi rafinează şi mai mult răspunsul imun (vezi capitolul 3). La evaluarea frotiului de sânge, monocitele sunt cele mai mari celule observate, cu nuclei neregulaţi, dar nu multilobaţi şi citoplasmă albastru pal, adesea cu vacuole proeminente.

Precursorii limfocitelor părăsesc măduva devreme şi necesită maturare extramedulară (în afara măduvei) pentru a deveni celule imunitare funcţionale în mod normal, fie în sânge, fie în sistemul limfatic (Figura 6-3). Rolurile lor cruciale în recunoaşterea „sinelui" versus „non-sinele" şi în modularea practic toate aspectele răspunsului imun sunt descrise în Capitolul 3. La examinarea microscopică a frotiului de sânge, limfocitele sunt celule mici, puţin mai mari decât un eritrocit, cu nuclei întunecaţi umplând în esenţă întreaga celulă; doar o margine subţire de albastru deschis

se vede în mod normal citoplasma. Granulele sunt rare sau absente.

FIGURA 6—3 Dezvoltarea sistemului imunitar din celula stem comună a măduvei osoase.

(Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

Trombocitele

Trombocitele sunt cele mai mici elemente formate din sânge. Sunt fragmente de celule mai mari, multinucleate, care sunt cei mai mari constituenţi discreti ai măduvei osoase (megacariocite), dar trombocitele nu au nuclee proprii. Majoritatea trombocitelor rămân în circulaţie, dar o minoritate substanţială este prinsă în splină; acest fenomen devine important într-o varietate de scăderi mediate imun ale numărului de trombocite (trombocitopenie; vezi discuţia ulterioară). În cazul unui număr normal de trombocite, au un timp de înjumătăţire circulator de aproximativ 10 zile. În cazurile de trombocitopenie, timpul lor de înjumătăţire scade, deoarece sunt consumaţi în menţinerea de rutină a integrităţii vasculare.

Trombocitele sunt componente integrante ale sistemului de coagulare. Membranele lor furnizează o sursă importantă de fosfolipide (PL), care sunt necesare pentru funcţionarea proteinelor sistemului de coagulare (Figura 6-4) şi conţin receptori importanţi care permit ataşarea la celulele endoteliale (adeziune trombocitară), astfel încât un dop de trombocite poate fi format ca răspuns la leziunile vaselor de sânge. Acest lucru previne pierderea ulterioară de sânge după traumă şi limitează răspunsul de coagulare la locul leziunii, mai degrabă decât să lase coagularea să se desfăşoare în mod necorespunzător.

Citoplasma este, de asemenea, importantă pentru funcţia trombocitelor, în special granulele dense intracelulare şi granulele alfa. Fenomenul de activare a trombocitelor este numit şi „degranulare" şi poate fi iniţiat prin expunerea trombocitelor la trombina, adenozin 5-difosfat (ADP) sau colagen, factorul de coagulare a sângelui activat. Această ultimă reacţie este probabil cea mai importantă, care apare atunci când colagenul, în mod normal în membrana bazală de sub celulele endoteliale, este expus sângelui după leziune. Activarea

trombocitelor poate fi indusă şi prin expunerea la factorul de activare a trombocitelor (PAF) (o citokină fosfolipidă derivată din neutrofile), tromboxan A2, serotonină şi epinefrină.

În timpul activării trombocitelor, granulele dense şi alfa eliberează alţi activatori ai activităţii trombocitelor, cum ar fi ADP şi factorul plachetar 4, care se pot lega şi de celulele endoteliale. Factorul trombocitar 4 este relevant din punct de vedere clinic deoarece se leagă de cel mai frecvent utilizat anticoagulant terapeutic, heparina (vezi discuţia ulterioară). După activare, trombocitele îşi schimbă forma de la discoidă la sferică cu extensii filopodiale şi în cele din urmă la o formă plată care permite acoperirea adecvată a locului leziunii vaselor. Ultimul pas în activitatea trombocitelor este agregarea trombocitelor, în care trombocitele se lipesc unele de altele, întărind dopul trombocitar. La examinarea frotiului de sânge, trombocitele sunt corpuri granulare mici, de formă neregulată, albastru sau violet. În condiţiile în care numărul trombocitelor creşte ca urmare a creşterii activităţii măduvei, trombocitele mai imature pot fi identificate prin dimensiunea lor mai mare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este raportul dintre globulele roşii din sânge şi globulele albe din sânge?

Care este numărul de celule produse zilnic de măduva osoasă?

Care sunt diferitele elemente formate ale sângelui şi cum pot fi distinse ele şi subtipurile lor?

FACTORII DE COAGULARE & CEL

SISTEM DE COAGULARE

Anatomie

Sistemul de coagulare, diagramat în Figura 6-4, este o interacţiune foarte complexă, reglată a celulelor şi a proteinelor plasmatice. Sistemul de coagulare asigură activarea imediată atunci când este necesar controlul sângerării (hemostaza) şi îşi limitează activitatea la locul pierderii de sânge. În caz contrar, coagularea s-ar putea produce în întregul sistem circulator, ceea ce ar fi incompatibil cu viaţa.

Componentele majore ale hemostazei sunt trombocitele (discutate anterior), celulele endoteliale (care căptuşesc vasele de sânge), alte celule purtătoare de factor tisular (TF) şi factorii de coagulare, care sunt proteinele plasmatice. Rezultatul final al sistemului de coagulare activat este formarea unui complex de molecule de fibrină reticulate şi trombocite care termină hemoragia după leziune. Menţinând un echilibru bine reglat între factorii protrombotici şi antitrombotici, sistemul de coagulare sofisticat oferă mai multe puncte de control (vezi Figura 6-4).

Factorii de coagulare nu circulă în general în forme active. Cele mai multe dintre ele sunt enzime (serin proteaze) şi rămân latente până când este nevoie. Acest lucru se realizează

având la dispoziţie alte enzime (celelalte proteaze din sistemul de coagulare) care pot scinda factorii inactivi în cei activi. Toţi factorii au cifre romane, iar formele inactive sunt scrise fără adnotare (de exemplu, factorul II, cunoscut şi sub numele de protrombină). Formele activate ale factorilor sunt semnificate prin litera „a" (de exemplu, factorul Ila, cunoscut si sub denumirea de trombina).

Majoritatea factorilor de coagulare sunt produşi de ficat, dar factorul XIII derivă din trombocite, iar factorul VIII este produs de celulele endoteliale. Factorii II, VII, IX şi X sunt factori deosebit de importanţi (Tabelul 6-3) deoarece toţi sunt dependenţi de enzima hepatică y-carboxilaza. Gammacarboxilaza este dependentă de vitamina K, iar anticoagulantul oral warfarina acţionează interferând cu activitatea vitaminei K. Două dintre proteinele anticoagulante, proteina S şi proteina C (vezi discuţia ulterioară), sunt, de asemenea, dependente de vitamina K.

TABELUL 6—3 Factorii de coagulare ai plasmei.

Fiziologie

Hemostaza este împărţită în trei procese majore: hemostaza primară, hemostaza secundară şi fibrinoliza.

Hemostaza primară implică vasoconstricţie şi aderenţa trombocitelor şi activarea la locurile de leziune endotelială. Colagenul şi trombina activează trombocitele, ducând la o creştere a calciului intracelular, la secreţia de granule trombocite şi la activarea diferitelor căi de semnalizare.

Hemostaza secundară este procesul prin care se formează fibrina. Cascada de coagulare clasică, care implică căile intrinseci, extrinseci şi comune, descrie mai bine coagularea in vitro, aşa cum a fost testată prin testele de coagulare: timpul de tromboplastină parţială activată (aPTT) şi timpul de protrombină (PT). Modelul de coagulare bazat pe celule a înlocuit cascada de coagulare ca o descriere mai precisă a procesului de coagulare in vivo (vezi Figura 6-4). Hemostaza secundară este împărţită în trei faze suprapuse: iniţiere, amplificare şi propagare.

Iniţierea are loc la suprafaţa celulelor lezate. Începe cu eliberarea de TF de către celulele rănite. TF, numită şi tromboplastină, este un material proteic bogat în lipide expus plasmei în urma leziunii peretelui vascular. Activează direct factorul VII, formând complexul TF-VIIa, care activează atât factorul IX, cât şi factorul X. Împreună, pe suprafaţa celulei lezate, factorii Xa (o enzimă) şi Va (un cofactor, activat din factorul V de factorul Xa) catalizează conversia protrombinei (II) în trombină (IIa). Trombina, o serin protează, scindează fibrinogenul ubicuu al proteinei plasmatice în monomeri de fibrină, proteine mici insolubile care se pot polimeriza între ele pentru a forma fibrina complexă; totuşi, cantitatea de

trombină formată la locul celulei lezate este insuficientă în sine pentru a produce suficientă fibrină pentru a stabiliza dopul trombocitar.

Amplificarea, spre deosebire de faza de iniţiere, are loc la suprafaţa trombocitelor. În timpul acestei faze, trombina produsă în faza de iniţiere activează trombocitele şi factorii de coagulare V, VIII şi XI găsiţi pe suprafaţa trombocitelor. Factorul VIII este în mod normal complexat cu factorul von Willebrand (vWF), proteina care permite trombocilor să adere la celulele endoteliale. Trombina activează factorul VIII prin eliberarea acestuia din vWF. De asemenea, activează atât V, cât şi XI, ceea ce le permite să se lege de suprafaţa trombocitelor. Factorul XIa catalizează apoi activarea lui IX la IXa, furnizând factor suplimentar IXa la suprafaţa trombocitelor.

Propagarea implică trombocitele activate care recrutează alte trombocite circulante la locul leziunii vasculare şi formarea a două complexe majore: tenază şi protrombinază, care sunt cruciale pentru producerea de fibrină. Factorii VIIIa şi IXa formează complexul tenază de la suprafaţa trombocitelor în prezenţa PL şi a calciului (VIIIa-IXa-Ca2+-PL). Împreună, activează factorul X pe suprafaţa trombocitelor. Factorul Xa formează apoi complexul de protrombinază cu factorul Va pe suprafaţa trombocitelor, din nou în prezenţa PL şi a calciului (Xa-Va-Ca2+-PL). Acest complex catalizează scindarea protrombinei (II) în trombină (Ila) şi poate converti mai multe molecule per complex. Pe măsură ce trombocitele activate recrutează mai multe trombocite circulante la locul leziunii, o masă critică de trombocite duce la o creştere a generării de trombine. Aceasta, la rândul său, duce la formarea suficientă de fibrină pentru a stabiliza dopul trombocitar. Acest polimer de fibrină este solidificat în continuare prin legături încrucişate chimice catalizate de factorul XlIIa, care în sine este activat de trombină. Factorul XIIIa încorporează, de asemenea, a2-antiplasmină în cheag pentru a-l proteja de proteazele fibrinolitice.

Fibrinoliza implică procesul de descompunere a fibrinei în produşii ei de degradare. Plasmina este principala enzimă catalitică în acest proces. Este o protează serică care scindează fibrina, ducând la ruperea cheagului şi creând produse de degradare a fibrinei care inhibă trombina. Trombina, care lucrează într-un mod de feedback negativ, ajută de fapt la catalizarea formării plasminei din proteina precursoare inactivă, plasminogenul. Plasminogenul poate fi, de asemenea, scindat de activatorul de plasminogen tisular (t-PA) pentru a forma plasmină; t-PA şi proteinele înrudite sunt utilizate clinic pentru a descompune cheaguri care se formează în arterele coronare la pacienţii cu un nou infarct miocardic, precum şi în arterele cerebrale ale pacienţilor cu un nou accident vascular cerebral. Inhibitorii fibrinolizei includ inhibitorul activatorului de plasminogen şi a2-antiplasmina.

Pe lângă calea fibrinolitică, verificările sistemului de coagulare (adică sistemul anticoagulant) implică şi diferite bucle de feedback şi inhibitori. Factorul Xa se leagă de o altă proteină plasmatică (şi legată de lipide), numită inhibitor al căii factorului tisular (TFPI). TFPI nu numai că inhibă activitatea ulterioară a factorului Xa în sine, dar previne şi legarea Xa de suprafaţa trombocitelor, iar combinaţia de factor Xa şi TFPI inhibă foarte mult complexul TF-VIIa. Mai mult, activitatea protrombinazei din aval poate fi susţinută numai

dacă leziunea inițială continuă să genereze suficient factor IXa și VIIIa (sub formă de complex tenază) pentru a activa mai mult factor X pe suprafețele trombocitelor.

Alte anticoagulante includ un grup de inhibitori ai factorilor de coagulare. Ele sunt compuse din antitrombină (AT), proteină S și proteină C (vezi discuția ulterioară). AT este un inhibitor de protează și blochează fizic acțiunea serin proteazelor în sistemul de coagulare. Activitatea sa este îmbunătățită de până la 2000 de ori de heparină. Proteina C, activată de trombină, scindează factorul Va într-o formă inactivă, astfel încât complexul de protrombinază nu poate scinda protrombina (II) în trombină. Proteina C necesită proteina S ca cofactor. Acest complex inactivează, de asemenea, factorul VIIIa.

ÎNCERCĂRI DE LABORATOR A PROCESULUI DE COAGULARE

Sunt disponibile teste pentru a determina atât nivelul absolut, cât și activitatea fiecăruia dintre factorii de coagulare, dar în practică există două teste comune in vitro ale funcției de coagulare, ambele raportate în termeni de „secunde necesare formării unui cheag": PT și aPTT. Testele sunt concepute astfel încât rezultatele să fie prelungite în afara intervalului normal în diferite stări patologice, dar modificări semnificative ale căii de coagulare conduc inevitabil la modificări în ambele teste din cauza interacțiunilor multiple ale factorilor implicați.

PT evaluează căile „extrinsece" dependente de TF și comune ale cascadei clasice de coagulare și este utilizat clinic pentru a monitoriza efectele warfarinei. Deoarece toate nivelurile de factor dependent de vitamina K sunt scăzute de warfarină, în cele din urmă aPTT va deveni și el anormal cu doze suficient de mari; dar factorul VII are cel mai scurt timp de înjumătățire dintre acești factori, astfel încât nivelurile sale scad primul. Datorită rolului său critic în coagulare, trombina este principalul factor a cărui activitate trebuie redusă pentru a realiza și menține anticoagularea terapeutică. PT este raportat clinic cu testul său însoțitor, raportul internațional normalizat (INR), care elimină impactul purității diferitelor loturi de protrombină asupra rezultatului PT.

APTT evaluează căile „intrinsece" nedependente de TF și comune și se prelungește cel mai ușor atunci când există niveluri reduse de activitate a factorului VIII sau factorului IX, indiferent dacă acești factori sunt prezenți la concentrații scăzute sau sunt prezenți la concentrații normale, dar sunt inhibați activ de către alte molecule. APTT este, de asemenea, foarte sensibil la prezența heparinei legate de AT și este utilizat pentru a monitoriza efectele anticoagulante ale heparinei nefracționate. Heparinele cu greutate moleculară mică (un subset purificat specific de heparină nefracționată) în combinație cu AT inhibă preferențial factorul Xa. În dozele de heparine cu greutate moleculară mică administrate de obicei pentru prevenirea sau tratamentul trombozei, aPTT nu va fi prelungită (cel puțin nu în „intervalul terapeutic" obișnuit pentru heparina nefracționată) în ciuda dovezilor bune de eficacitate anticoagulante dacă activitatea factorului Xa este măsurată direct. Anticoagulantele orale directe mai noi (inhibitorii trombinei sau a factorului Xa) afectează aPTT sau PT/INR mai puțin reproductibil, iar testele anti-Xa specifice medicamentului sau

timpul de trombină pot fi necesare în cazurile în care există îngrijorări cu privire la sub-sau supra-anticoagularea cu aceşti agenţi.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Numiţi factorii de coagulare dependenţi de vitamina K şi organul în care sunt sintetizaţi.

Care sunt cele două complexe majore găsite pe suprafaţa activă

trombocite care sunt importante pentru creşterea producţiei de trombină? Descrieţi factorii de coagulare care formează aceste complexe şi ce activează în mod specific complexele.

Care este principala enzimă catalitică în fibrinoliză? Numiţi doi inhibitori ai

fibrinoliza.

PREZENTARE GENERALĂ A TULBURĂRILOR DE SÂNG

TULBURĂRI DE ELEMENT FORMAT

Tulburările de celule roşii, celule albe şi trombocite sunt separate pentru discuţie, deoarece una sau alta se dovedeşte a fi cea mai anormală în timpul testelor de laborator. Cu toate acestea, din cauza naturii clonale a hematopoiezei, multe tulburări afectează toate elementele formate ale sângelui. Acest lucru este probabil cel mai bine demonstrat în faza de „criză blastică" a leucemiei mieloide cronice, în care se poate demonstra că majoritatea celulelor mieloide şi limfoide din sânge exprimă o rearanjare identică a genei, numită bcr-abl sau cromozomul Philadelphia, care a apărut într-o singură celulă progenitoare anormală.

Tulburări de celule roşii

Există multe anomalii ale celulelor roşii, dar principalele sunt o varietate de anemii. Anemia este definită ca o concentraţie anormal de scăzută a hemoglobinei în sânge. Există mai multe metode de clasificare, dar sistemele predominante se bazează pe dimensiunea şi forma celulelor roşii.

La persoanele normale, eritrocitele au dimensiuni şi formă uniforme, iar hemoleucograma automatizat arată un volum corpuscular mediu (MCV) aproape de 90 fL, care este volumul estimat al unei singure celule. Sistemele automate raportează de obicei anomalii ale eritrocitelor ca modificări ale concentraţiei hemoglobinei, numărului de celule roşii şi ale MCV. Celulele mici (cu MCV scăzute) sunt denumite microcitare, iar celulele mai mari decât în mod normal sunt denumite macrocitare. Neuniformitatea relativă a formelor celulelor (poikilocitoză) sau a dimensiunilor (anizocitoză) poate ajuta în continuare la subclasificarea tulburărilor eritrocitelor.

Clasificarea morfologică a anemiilor este prezentată în Tabelul 6-4 şi Figura 6-5. În general, anemiile microcitare sunt rezultatul unor anomalii în producţia de hemoglobină, fie ca număr de molecule de hemoglobină per celulă, fie ca tip de molecule de hemoglobină

(hemoglobinopatii). Anemia feriprivă rezultată din pierderea cronică de sânge şi talasemiile sunt exemple de anemie microcitară.

TABELUL 6—4 Clasificarea morfologică şi cauzele comune ale anemiei.

Anemia hemolitică

Variază în funcţie de cauză, dar de obicei: •T Reticulocite

Anizocitoza 2

Poikilocitoza 1

FIGURA 6-5 Aspectul de frotiu de sânge subţire al eritrocitelor în diferitele tipuri morfologice de anemii. (1, poikilocitoză [variaţie în formă]; 2, anizocitoză [variaţie în dimensiune].) (Redesenat, cu permisiunea, de la Chandrasoma P et al. Concise Pathology, a 3-a ediţie. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Anemiile macrocitare reflectă fie o maturare nucleară anormală, fie o fracţiune mai mare de celule roşii tinere, mari (reticulocite). Când nucleii eritrocitelor în curs de maturizare par prea tineri şi mari pentru cantitatea de hemoglobină din citoplasmă, anemia macrocitară este denumită megaloblastică. Aceste anemii sunt cel mai adesea rezultatul fie al deficienţelor de vitamine (vitamina B12 sau acid folic), fie al medicamentelor care interferează cu sinteza ADN-ului. Maturarea nucleară anormală poate fi, de asemenea, rezultatul proliferării clonale în măduva osoasă, producând stări preleucemice numite sindroame mielodisplazice.

Anemiile normocitare pot rezulta din cauze multiple: scăderea numărului de precursori de celule roşii în măduvă (insuficienţă primară numită anemie aplastică, înlocuirea elementelor măduvei cu cancer, anumite infecţii virale sau inhibiţie autoimună numită aplazie pură a celulelor roşii), niveluri scăzute de eritropoietină (rezultată din boala cronică de rinichi) sau boala cronică care afectează boala inflamatorie a măduvei. Alte anemii normocitare pot fi secundare scaderii duratei de viata a celulelor care sunt produse. Exemple ale acestui fenomen sunt pierderea acută de sânge; anemii hemolitice autoimune, în care anticorpii sau complementul se leagă de celulele roşii şi provoacă distrugerea acestora; anemia secerată, în care hemoglobina anormală polimerizează şi obliterează rezistenţa obişnuită a celulelor roşii; şi sferocitoză ereditară sau eliptocitoză ereditară, în care defecte ale membranei eritrocitare afectează capacitatea acestora de a se stoarce prin microcirculaţia capilară.

Anemiile sunt foarte frecvente. În schimb, o concentraţie crescută de hemoglobină, numită eritrocitoză, este mai puţin frecventă. Creşterile concentraţiei hemoglobinei pot apărea ca

fenomen secundar din cauza nivelurilor crescute de eritropoietină, cum ar fi cea întâlnită la fumători sau la persoanele care trăiesc la altitudini mari (ale căror niveluri scăzute de oxigen din sânge stimulează producţia de eritropoietină). Unele tumori, în special tumorile renale, pot produce şi eritropoietină. Policitemia primară este o anomalie a măduvei osoase în sine. Acest sindrom mieloproliferativ duce la o creştere a masei eritrocite şi, în consecinţă, la niveluri scăzute de eritropoietină prin mecanismul de feedback negativ discutat anterior.

Tulburări ale globulelor albe

Anomalii ale numărului de celule albe apar frecvent (Tabelul 6-5), în timp ce anomaliile de funcţie sunt rare. Transformarea neoplazică sub formă de leucemie (granulocite şi monocite) sau limfom (limfocite) este destul de comună. Leucemiile sunt discutate în capitolul 5.

TABELUL 6—5 Cauzele numărului anormal de neutrofile.

Modificările numărului de neutrofile sunt cele mai frecvente anomalii ale globulelor albe detectate pe hemoleucograma automatizat. Numărul crescut de neutrofile (leucocitoză) sugerează infecţie sau inflamaţie acută sau cronică, dar poate fi un semn al multor afecţiuni. Acestea includ stresul, deoarece corticosteroizii suprarenalii provoacă demarginarea neutrofilelor de pereţii vaselor de sânge.

Scăderea numărului de neutrofile (neutropenie) poate fi observată în infecţii copleşitoare şi boli benigne, cum ar fi neutropenia ciclică (vezi discuţia ulterioară), dar poate fi observată şi atunci când măduva osoasă este infiltrată cu tumoră sau implicată de sindroamele mielodisplazice. Multe medicamente pot suprima direct producţia de măduvă şi, deoarece neutrofilele au cel mai scurt timp de înjumătăţire din sânge dintre orice celulă produsă de măduvă, numărul lor poate scădea rapid.

Numărul de limfocite poate varia substanţial (Tabelul 6-6). Numărul de limfocite este crescut în mod clasic în infecţiile virale, cum ar fi mononucleoza infecţioasă. Cu toate acestea, creşterile persistente sugerează afecţiuni maligne, în special leucemia limfocitară cronică, care poate să nu provoace niciun simptom şi să fie descoperită întâmplător pe o hemoleucogramă de rutină.

TABELUL 6—6 Cauzele numărului anormal de limfocite.

Scăderea numărului de limfocite (limfopenia) este o complicaţie frecventă a terapiei cu corticosteroizi, dar este cea mai îngrijorătoare pentru stările de imunodeficienţă; HIV infectează direct limfocitele, iar probabilitatea de infecţii oportuniste creşte pe măsură ce numărul de limfocite scade, ceea ce duce la progresia de la infecţia cu HIV la SIDA în general.

Tulburări ale trombocitelor

Anomaliile numărului de trombocite sunt destul de frecvente, în special numărul scăzut (trombocitopenie). Cauzele sunt enumerate în Tabelul 6-7. Scăderea producţiei de trombocite apare atunci când măduva este afectată de o varietate de boli sau când producţia de TPO de către ficat este afectată, ca în ciroză. Distrugerea crescută a trombocitelor este mult mai răspândită. Există trei mecanisme generale. Deoarece un număr semnificativ de trombocite se află în mod normal în splină, orice creştere a dimensiunii sau a activităţii splinei (hipersplenism) duce la o scădere a numărului de trombocite. Consumul de trombocite ca urmare a coagulării continue va scădea, de asemenea, numărul. Cel mai frecvent, însă, este consumul mediat imun cauzat fie de medicamente, fie de autoanticorpi. Acestea din urmă sunt de obicei direcţionate împotriva antigenului membranar plachetar gpIIb/IIIa.

TABELUL 6—7 Cauzele anomaliilor plachetare.

Trombocitoza

Tulburări mieloproliferative, în special trombocitemia esenţială

Postsplenectomie

Reactiv (postchirurgical, posthemoragic, anemii)

Tulburări inflamatorii

Afecţiuni maligne

Trombocitopenie

Scăderea producţiei

Anemia aplastică

Infiltrarea măduvei

Deficienţe de vitamina B|2 şi folat

Radiaţii sau chimioterapie

Ereditar

Infecţie (HIV, parvovirus, CMV)

Ciroză (nivel scăzut de trombopoietină)

Scăderea supraviețuirii

Mediat imun (idiopatic, lupus eritematos sistemic, indus de medicamente, neonatal din IgG maternă)

Hipersplenism

Coagulare intravasculară diseminată

Purpură trombotică trombocitopenică, sindrom hemolitic uremic

Valve protetice

Tulburări calitative ale trombocitelor

Moştenit

Sindromul Bernard-Soulier (defect de aderenţă)

Trombastenia Glanzmann (defect de agregare)

Boala bazinului de stocare (defect granulelor)

boala Von Willebrand

Sindromul Wiskott-Aldrich

Dobândit

uremie

Disproteinemiile

Boală hepatică cronică

induse de medicamente (în special aspirina)

Tulburările funcționale ale trombocitelor sunt frecvente, în special tulburările dobândite rezultate din uremie (insuficienţă renală) sau aspirina, care inhibă ciclooxigenaza enzimei plachetare şi scade agregabilitatea trombocitară. Anomaliile moştenite sunt neobişnuite, cu excepţia bolii von Willebrand, care rezultă din defectele cantitative sau calitative ale vWF, proteina purtătoare a factorului VIII. vWF acţionează, de asemenea, ca o punte între trombocite şi endoteliu şi, prin urmare, este crucial pentru formarea dopului trombocitar în cascada de coagulare.

Creşteri ale numărului de trombocite peste normal (trombocitoză) sunt relativ frecvente şi pot apărea în mod special în recuperarea după anemie cu deficit de fier la completarea cu fier. În tulburările mieloproliferative, cum ar fi policitemia, numărul de trombocite este

adesea ridicat. În trombocitemia esenţială, numărul de trombocite poate fi mai mare de 1.000.000/pL.

TULBURĂRI DE FACTOR DE COAGULARE

Cele mai importante tulburări ale factorilor de coagulare sunt mai degrabă cantitative decât calitative şi, de obicei, mai degrabă ereditare decât dobândite (Tabelul 6-8). Excepţie de la această regulă sunt inhibitorii de factori dobândiţi, care sunt anticorpi care se leagă de unul dintre factorii de coagulare, cel mai adesea factorul VIII. Acestea pot cauza sau nu probleme clinice de sângerare, dar pot fi extrem de dificil de tratat. Tulburările cantitative care provoacă cel mai frecvent sângerare sunt hemofilia A (deficit de factor VIII) şi hemofilia B (deficit de factor IX). Ambele sunt trăsături recesive legate de cromozomul X, iar bărbaţii afectaţi au niveluri foarte scăzute de factor VIII sau IX. Nu este clar de ce toţi bărbaţii afectaţi nu au o absenţă completă a activităţii factorului VIII sau IX. Hemofilia A este mai frecventă, cu o prevalenţă de 1:10.000 de bărbaţi în întreaga lume. Ambele tulburări duc la sângerări post-traumatice spontane şi excesive, în special în articulaţii şi muşchi. Femelele cu trăsătură au 50% din cantitatea normală a oricărui factor şi tind să nu aibă probleme de sângerare; în general, este nevoie doar de jumătate din cantităţile normale ale majorităţii factorilor de coagulare pentru a coagula în mod normal. Testul aPTT este de obicei conceput pentru a deveni anormal atunci când activităţile factorului VIII sau IX scad sub 50% din normal.

TABELUL 6—8 Deficienţele factorului de coagulare.

Deficitul de vitamina K duce, de asemenea, la scăderi cantitative ale nivelurilor factorilor II, VII, IX şi X şi proteinelor C şi S; poate rezulta prelungirea timpului de protrombină.

De asemenea, apar şi anomalii moştenite cantitative ale sistemelor de anticoagulare. Deficienţa de proteină S, deficitul de proteină C şi deficitul de AT apar toate şi duc la probleme anormale de coagulare, aşa cum se discută în secţiunea următoare.

În cele din urmă, trebuie inclusă starea coagulopatiei consumative sau coagularea intravasculară diseminată (DIC). Această afecţiune este în general rezultatul unei infecţii copleşitoare, a unor leucemii sau limfoame specifice sau a unei hemoragii masive. În DIC, factorii de coagulare se epuizează. Adesea, sistemul fibrinolitic este activat simultan, iar sângerarea necontrolată poate apărea în întregul sistem circulator. PT şi aPTT sunt de obicei ambele anormale.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Definiţi anemia şi sugeraţi trei cauze fiecare pentru anemie macrocitară şi microcitară.

Care sunt câteva categorii de explicaţii pentru un număr de globule albe care este substanţial crescut sau scăzut în comparaţie cu intervalul normal?

Care sunt cele trei mecanisme generale ale trombocitopeniei?

Care este natura defectelor din hemofilia A şi B?

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR DE SÂNGE SELECTATE

TULBURĂRI DE CIRCULATE ROSII

Anemia prin deficit de fier

Etiologie

Anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă formă de anemie. Deşi în multe ţări în curs de dezvoltare poate apărea deficienţa alimentară de fier, în ţările dezvoltate cauza principală este pierderea de fier, aproape întotdeauna prin pierderea de sânge din tractul gastro-intestinal sau genito-urinar.

Din cauza pierderilor de sânge menstruale recurente, femeile aflate în premenopauză reprezintă populaţia cu cea mai mare incidenţă a deficitului de fier. Incidenţa în acest grup este şi mai mare din cauza pierderilor de fier în timpul sarcinii, deoarece fătul în curs de dezvoltare extrage eficient fierul matern pentru a fi utilizat în propria hematopoieză. La bărbaţi sau la femeile în postmenopauză cu deficit de fier, sângerarea gastrointestinală este de obicei cauza. Pierderea de sânge în acest caz poate rezulta din tulburări relativ benigne, cum ar fi ulcerul peptic, malformaţiile arteriovenoase sau angiodisplazia (mici anomalii vasculare de-a lungul pereţilor intestinali). Cauze mai grave sunt bolile inflamatorii intestinale şi malignitatea. Investigaţia endoscopică pentru a exclude tumorile maligne este obligatorie la pacienţii fără o cauză cunoscută a deficitului de fier.

Există şi alte cauze mai puţin frecvente ale deficitului de fier, dar cele mai multe sunt legate de pierderea de sânge: Tulburările de sângerare şi hemoptizia sunt principalele posibilităţi. Atunci când nu este descoperită nicio sursă de sângerare, aportul alimentar insuficient (de exemplu, diete vegetariene) şi malabsorbţia gastrointestinală ar trebui să fie considerate drept o posibilă cauză a anemiei cu deficit de fier. O astfel de malabsorbţie apare la pacienţii cu boală celiacă, infecţie cu Helicobacter pylori, gastrectomie parţială sau operaţie de bypass gastric. Alte mecanisme ale anemiei prin deficit de fier includ hemoliza intravasculară (hemoglobinurie paroxistică nocturnă sau boala valvulară cardiacă) şi epuizarea fierului ca răspuns la tratamentul cu eritropoietină.

Patogeneza

Rezervele de fier din organism sunt în general suficiente pentru a rezista câţiva ani, dar există o pierdere constantă de fier la persoanele complet sănătoase, astfel încât echilibrul fierului depinde de aportul şi absorbţia adecvată. Fierul alimentar este absorbit în principal în duoden (Figura 6-6). Absorbţia este crescută în cazul anemiei, hipoxiei şi deficitului

sistemic de fier. Fierul este, de asemenea, reciclat din eritrocitele senescente prin fagocitoza şi liza macrofagelor. Exportul de fier în plasmă din aceste locuri celulare este reglat de hepcidină, o peptidă de 25 de aminoacizi produsă de ficat. Hepcidina se leagă de ferroportină, o proteină transmembranară, inducând interiorizarea acesteia şi degradarea lizozomală. Când rezervele de fier sunt scăzute, producţia de hepcidină este redusă şi moleculele de feroportină sunt exprimate pe membrana bazolaterală a enterocitelor, unde transferă fierul din citoplasma enterocitelor în transferină plasmatică. În schimb, atunci când depozitele de fier sunt adecvate sau crescute, producţia de hepcidină este crescută, rezultând internalizarea feroportinei şi reducerea exportului de fier în plasmă. În stările inflamatorii, producţia de hepcidină este crescută, ducând la internalizarea feroportinei pe macrofage şi la captarea fierului reciclat în depozitele de macrofage.

şi este fie stocat intracelular legat de feritină, fie exportat prin ferroportină unde este legat de transferină plasmatică. Hepcidina (din mijloc şi din dreapta) se leagă de ferroportină, ducând la internalizarea şi degradarea acesteia, scăzând astfel exportul de fier din depozitele intracelulare. (Reprodus, cu permisiunea, din Aster JC et al. Pathophysiology of Blood Disorders, a 2-a ed. McGraw-Hill, 2017, Figura 5-2.)

Fierul este stocat în majoritatea celulelor corpului sub formă de feritină, o combinaţie de fier şi proteina apoferitină. De asemenea, este stocat ca hemosiderin, care este feritina parţial dezbrăcată de învelişul proteinei apoferitinei. Fierul este transportat în sânge legat de proteina sa purtătoare, transferină. Din cauza interacţiunilor complexe dintre aceste molecule, o simplă măsurare a fierului seric reflectă rareori rezervele de fier din organism (vezi discuţia ulterioară).

Fierul se găseşte predominant în hemoglobină şi este prezent şi în mioglobină, proteina care stochează oxigen a muşchilor scheletici. Rolul principal al fierului este ca ionul din centrul moleculei care transportă oxigenul corpului, hem. Menţinut stabil în formă feroasă de ceilalţi atomi din hem, fierul leagă reversibil oxigenul. Fiecare subunitate proteică a hemoglobinei conţine o moleculă de hem; deoarece hemoglobina există ca tetramer, sunt necesare patru molecule de fier în fiecare unitate de hemoglobină. În deficienţa de fier, etapa finală în sinteza hemului este întreruptă (Figura 6-7). În această etapă, fierul feros este introdus în protoporfirina IX de către enzima ferochelatază; când sinteza hemului este întreruptă, există o producţie inadecvată de hem. Biosinteza globinei este inhibată de deficitul de hem printr-un inhibitor de translaţie reglat de hem (HRI). Activitatea HRI crescută (un rezultat al deficienţei hemului) inhibă un factor cheie de iniţiere a transcripţiei pentru sinteza hemului, eIF2. Astfel, mai puţin hem şi mai puţine lanţuri de globină sunt disponibile în fiecare precursor de celule roşii. Acest lucru provoacă în mod direct anemie, o scădere a concentraţiei de hemoglobină din sânge.

FIGURA 6-7 Sinteza hemului, subliniind rolul fierului şi inserţia hemului în lanţurile globinei individuale pentru a produce hemoglobină şi rolul inhibitorului de translaţie reglat de hem (HRI) al sintezei globinei. Concentraţiile normale de hem menţin activitatea HRI scăzută, păstrând sinteza normală a globinei.

După cum sa menţionat, hemul este şi acceptorul de oxigen în mioglobină; prin urmare, deficitul de fier va duce şi la scăderea producţiei de mioglobină. De fier depind şi alte proteine; majoritatea sunt enzime. Mulţi folosesc fier în molecula hem, dar unii folosesc fier elementar. Deşi implicaţiile exacte ale deficienţei de fier asupra activităţii lor nu sunt cunoscute, aceste enzime sunt cruciale pentru metabolism, producerea de energie, sinteza ADN-ului şi chiar funcţionarea creierului.

Patologie

Pe măsură ce depozitele de fier sunt epuizate, modelul frotiului de sânge periferic evoluează. În deficitul de fier timpuriu, nivelul hemoglobinei din sânge scade, dar eritrocitele individuale apar normale. Ca răspuns la o scădere a nivelului de oxigen, nivelul eritropoietinei creşte şi stimulează măduva, dar nivelul hemoglobinei nu poate creşte ca răspuns din cauza deficienţei de fier. Cu toate acestea, se presupune că alţi hormoni sunt, de asemenea, stimulaţi, iar măduva „amplificată" rezultată provoacă, de obicei, un număr crescut de trombocite. Un număr crescut de celule albe este mai puţin frecvente. Reticulocitele sunt în mod deosebit absente.

În cele din urmă, concentraţia de hemoglobină a celulelor individuale scade, ducând la imaginea clasică a eritrocitelor microcitare, hipocrome (vezi Figura 6-5). Acesta este cel mai frecvent găsit ca un MCV anormal de scăzut al globulelor roşii pe hemograma automată. Există, de asemenea, anizocitoză şi poikilocitoză substanţială, observate pe frotiul periferic şi pot fi observate celule ţintă. Forma ţintă apare deoarece există un exces relativ de membrana celulelor roşii în comparaţie cu cantitatea de hemoglobină din interiorul celulei, astfel încât membrana se adună în centru.

Rezultatele de laborator sunt adesea confuze. Un nivel scăzut al feritinei serice este diagnosticul de deficit de fier, dar chiar şi în cazuri evidente, nivelurile pot fi normale; Nivelurile de feritină cresc în inflamaţia acută sau cronică sau în boli semnificative, care pot fi ele însele cauza pierderii de fier (sânge). Nivelurile de fier seric scad în multe boli, iar nivelurile purtătorului său seric, transferină, fluctuează, de asemenea, deci nici nu este un indicator consistent al deficitului de fier, nici raportul lor, saturaţia transferinei. Cu toate acestea, feritina serică este cel mai sensibil şi mai specific test pentru deficienţa de fier. Dacă nivelul feritinei nu este diagnostic, măsurarea receptorului de transferină solubilă în ser (sTfR) poate ajuta. TfR-urile sunt glicoproteine de membrană care facilitează transportul fierului de la transferină plasmatică în celulele corpului. Precursorii eritroizi îşi măresc expresia TfR membranară în cazul deficitului de fier, dar nu şi anemiei bolii cronice. O parte din TfR membranar este eliberată în ser ca sTfR. Cantitatea de sTfR din ser reflectă

cantitatea de TfR de membrană. Un raport ridicat dintre sTfR şi feritină prezice deficienţa de fier atunci când feritina nu este scăzută din punct de vedere diagnostic. Deşi util, acest test a avut o adoptare limitată în practica clinică.

În afară de observarea unui răspuns hematologic la suplimentarea empirică cu fier, biopsia măduvei osoase poate confirma un diagnostic de deficit de fier. Fierul se găseşte în mod normal în macrofagele măduvei, unde furnizează precursori de eritrocite; hemosiderina intracelulară este uşor de vizualizat cu coloraţie de albastru prusac. Aceste macrofage nu se patează deloc dacă există deficit de fier.

Manifestări clinice

Toate anemiile duc la simptome clasice de scădere a capacităţii de transport a oxigenului (adică, oboseală, slăbiciune şi dificultăţi de respiraţie, în special dispnee la efort), iar deficitul de fier nu face excepţie. Scăderea capacităţii de transport a oxigenului duce la scăderea livrării de oxigen către ţesuturile active metabolic, care totuşi trebuie să aibă oxigen; aceasta duce direct la oboseală. Mecanismele compensatorii ale organismului conduc la simptome şi semne suplimentare de anemie. Unii pacienţi par palizi nu numai pentru că există mai puţină hemoglobină pe unitatea de sânge (hemoglobina oxigenată este roşie şi dă culoare pielii), ci şi pentru că vasele de sânge superficiale ale pielii se îngustează, deturnând sângele către structuri mai vitale. Pacienţii pot răspunde la anemie şi cu tahicardie. Această creştere a debitului cardiac este adecvată deoarece o modalitate de a creşte livrarea de oxigen către ţesuturi este de a creşte numărul de ori când fiecare moleculă de hemoglobină este oxigenată în plămâni la fiecare oră. Această tahicardie poate provoca suflu cardiac benigne din cauza fluxului sanguin crescut.

Anomalii ale tractului gastrointestinal apar deoarece fierul este necesar şi pentru proliferarea celulelor. Poate să apară glosita, în care papilele normale ale limbii sunt absente, la fel ca şi atrofia gastrică cu aclorhidrie (absenţa acidului gastric). Aclorhidria poate agrava deficitul de fier, deoarece fierul este cel mai bine absorbit într-un mediu acid, dar această complicaţie este destul de neobişnuită.

La copii, pot exista probleme semnificative de dezvoltare, atât fizice, cât şi psihice. Copiii cu deficit de fier, mai ales în regiunile în curs de dezvoltare, au rezultate slabe la testele de cogniţie în comparaţie cu copiii plini de fier. Terapia cu fier poate inversa aceste constatări dacă este începută suficient de devreme în copilărie. Mecanismul exact al pierderii cognitive în deficienţa de fier nu este cunoscut. Un alt fenomen inexplicabil, dar des observat în carenţa severă de fier este pica, o poftă de substanţe nenutritive precum argila sau murdăria.

Mulţi pacienţi nu prezintă deloc simptome sau constatări specifice, iar deficitul lor de fier este descoperit din cauza anemiei notate pe o hemogramă obţinută în alt scop. Este de interes faptul că anemiile uşoare (hemoglobine de 11-12 g/dL) pot fi foarte bine tolerate deoarece se dezvoltă lent. Pe lângă mecanismele compensatorii fiziologice discutate anterior (creşterea debitului cardiac, devierea fluxului sanguin din zone mai puţin active

metabolic), există și o adaptare biochimică. Capacitatea de a transfera oxigen de la hemoglobină la celule depinde parțial de o moleculă mică din eritrocite numită 2,3-bifosfoglicerat (2,3-BPG). În concentrații mari, capacitatea de a descărca oxigenul în țesuturi este crescută. Anemia cronică duce la concentrații crescute de 2,3-BPG în eritrocite.

Alți pacienți care nu prezintă simptome legate direct de anemie prezintă în schimb simptome sau semne legate direct de pierderea de sânge. Deoarece cel mai frecvent loc de pierdere de sânge neașteptată (nonmenstruală) este tractul gastro-intestinal, pacienții au adesea modificări vizibile ale scaunului. Poate exista sânge grosier (hematochezie), care este mai frecventă în zonele de sângerare din apropierea therectumului, sau sânge negru, gudron, metabolizat (melena) din locurile mai proximale. Pierderea semnificativă de sânge din tractul urinar este foarte puțin frecventă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cea mai frecventă formă de anemie și cea mai probabilă cauză a acesteia la o femeie în premenopauză? Într-un bărbat?

În ce situații ar putea fi normală sau crescută nivelul seric al feritinei la un pacient cu deficit de fier?

Care sunt unele tulburări asociate cu anemia cu deficit de fier?

Care sunt adaptările fiziologice la anemie cu deficiență de fier care se dezvoltă lent?

Anemia pernicioasă

Etiologie

Anemia pernicioasă este o anemie megaloblastică în care există o maturare nucleară anormală a eritrocitelor. Spre deosebire de multe alte tipuri de anemie, cum ar fi cea care rezultă din deficiența de fier, sinteza hemoglobinei este normală. Anemia pernicioasă este rezultatul final al unei cascade de evenimente de origine autoimună. Efectul final este o pierdere a rezervelor adecvate de vitamina B12 (cobalamina), care este un cofactor implicat în sinteza ADN-ului. Celulele cu proliferare rapidă sunt cele mai des afectate, predominant celulele măduvei osoase și cele ale epiteliului GI. Sistemul nervos este de asemenea afectat, demonstrând că aceasta este o boală sistemică. Anemia este doar cea mai frecventă manifestare.

Pe lângă anemia pernicioasă, deficiența de cobalamină poate fi și rezultatul creșterii bacteriene excesive în intestin (deoarece bacteriile concurează cu gazda pentru cobalamină), malabsorbția intestinală a vitaminei B12 care implică ileonul terminal (cum ar fi în boala Crohn), îndepărtarea chirurgicală a antrului stomacului), care apare rar și strict (gastrectomie, doar în alimentație), vegetarieni (vegani). În dietă, cobalamina se găsește mai ales în produsele de origine animală.

Anemia pernicioasă este cea mai frecventă la pacienţii vârstnici de origine scandinavă şi este mai frecvent întâlnită la cei de origine europeană şi africană decât la cei de origine asiatică. În Statele Unite, femelele negre sunt unul dintre cele mai comune grupuri. Cu toate acestea, anemia pernicioasă reprezintă doar un mic procent din pacienţii cu anemie.

Patogeneza

Evenimentele iniţiale din cascada patogenetică încep în stomac (Figura 6-8). Celulele parietale gastrice sunt iniţial afectate de un fenomen autoimun care duce la două efecte distincte: pierderea acidului gastric (clorhidrie) şi pierderea factorului intrinsec. Anemia pernicioasă interferează atât cu disponibilitatea iniţială, cât şi cu absorbţia vitaminei B12: acidul din stomac este necesar pentru eliberarea cobalaminei din alimente, iar factorul intrinsec este o glicoproteină care leagă cobalamina şi este necesar pentru absorbţia eficientă a cobalaminei în ileonul terminal. Atât acidul gastric, cât şi factorul intrinsec sunt produse exclusiv de celulele parietale.

Patogenie <

Patologia <

Efecte <

Autohipersensibilitate mediată celular (tip IV).

• Celulele T citotoxice

„Autoanticorpi”

• Anti-H+-K+ ATPaza

• Anticorpii factorului anti-intrinsec (IF) blochează legarea de vitamina B12 —

• Complexul anti-IF-B12 interferează cu legarea de receptorii ileali

Gastrita cronică atrofică

Mucoasa subţire, aplatizată

Pierderea celulelor parietale

1 DACA

acid HCi

Pierderea celulelor principale

Limfocite şi plasmocite

infiltrat

f

Risc crescut de cancer gastric

Anomalii ale celulelor în proliferare pe tot corpul

Deteriorarea celulei parietale

Eşecul absorbţiei B12 în ileonul terminal

Boală neurologică megaloblastică

anemie Degener combinat subacut

acţiunea măduvei spinării

FIGURA 6—8 Patogenia şi efectele anemiei pernicioase (gastrită atrofică autoimună). (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al. Concise Pathology, ediţia a 3-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Dovezile pentru distrugerea autoimună a celulelor parietale sunt puternice: Pacienţi

cu anemie pernicioasă au atrofie a mucoasei gastrice, iar specimenele patologice prezintă limfocite infiltrante, care sunt predominant celule B producătoare de anticorpi. În plus, 90% sau mai mulţi dintre pacienţi au anticorpi în serul lor direcţionaţi împotriva proteinelor membranei celulelor parietale. Antigenul proteic major pare a fi H+-K+ ATPaza, pompa de protoni, care este responsabilă pentru producerea acidului gastric. Celulele T citotoxice ai căror receptori recunosc ATPaza H+-K+ pot contribui, de asemenea, la atrofia gastrică. Mai

mult de jumătate dintre pacienţi au, de asemenea, anticorpi împotriva factorului intrinsec în sine sau a complexului factor intrinsec-cobalamină. În plus, pacienţii cu anemie pernicioasă au o incidenţă mai mare a altor boli autoimune, cum ar fi boala Graves. În cele din urmă, terapia cu corticosteroizi, utilizată ca terapie de primă linie pentru multe tulburări autoimune, poate inversa constatările patologice în anemie pernicioasă. În ciuda acestor dovezi, mecanismul exact al evenimentului instigator rămâne necunoscut.

Deficitul complet de vitamina B12 se dezvoltă lent, chiar şi după ce apar aclorhidrie totală şi pierderea factorului intrinsec. Rezervele hepatice de vitamina B12 sunt adecvate pentru câţiva ani. Cu toate acestea, lipsa acestei vitamine duce în cele din urmă la modificări ale sintezei ADN şi, în sistemul nervos, la alterarea sintezei mielinei.

În sinteza ADN-ului, cobalamina, împreună cu acidul folic, este crucială ca cofactor în sinteza deoxitimidinei din deoxiuridină (Figura 6-9). Cobalamina acceptă o grupare metil din metiltetrahidrofolat, ceea ce duce la formarea a doi compuşi intracelulari importanţi. Prima este metilcobalamina, care este necesară pentru producerea aminoacidului metionină din homocisteină. Al doilea este tetrahidrofolatul redus, care este necesar ca donor cu un singur carbon în sinteza purinelor. Astfel, deficienţa de cobalamină epuizează rezervele de tetrahidrofolat redus şi afectează sinteza ADN-ului din cauza producţiei scăzute de purine. În deficienţa de cobalamină, alţi folaţi redusi pot înlocui tetrahidrofolatul (şi pot explica de ce dozele farmacologice de acid folic pot inversa parţial modificările megaloblastice ale celulelor sanguine, dar nu şi modificările neurologice, observate în anemia pernicioasă). Cu toate acestea, se acumulează metiltetrahidrofolatul, în mod normal donorul de metil al cobalaminei. Acest folat nu poate fi reţinut intracelular deoarece nu poate fi poliglutamat; adăugarea de mai multe reziduuri de glutamat conduce la un compus încărcat care nu difuzează liber în afara celulei. Prin urmare, există o deficienţă relativă de folat şi în anemia pernicioasă. În plus, metionina poate servi ca donor principal de grupări metil la aceşti alţi folaţi redusi „substituind”; deoarece metionina nu poate fi produsă în deficienţa de cobalamină, aceasta agravează problemele în sinteza purinelor.

Metnyicobaiamin

vitamina B12

Mecanismul exact al consecinţelor neurologice ale anemiei pernicioase, cu demielinizare (pierderea tecilor de mielină din jurul nervilor), este necunoscut. Au fost sugerate defecte în calea metioninei sintetazei, dar nu au fost dovedite experimental. În schimb, observaţiile la şobolani gastrectomizaţi cu deficit de cobalamină implică un dezechilibru al citokinelor şi al factorilor de creştere ca un potenţial mediator al leziunilor nervoase. Sinteza factorului de necroză tumorală citokină (TNF) este reglată de S-adenozil-metionina, un produs al metioninei. Deficitul de metionină poate duce indirect la neuropatie prin producţia nereglementată de TNF, o citokină mielinolitică, printre alte mecanisme.

Producerea succinil-coenzimei A (CoA) depinde şi de prezenţa cobalaminei. Nu este clar dacă o scădere a producţiei de succinil-CoA, care poate afecta sinteza acizilor graşi, este, de asemenea, implicată în boala demielinizantă.

Patologie

Tulburările gastrice asociate cu anemie pernicioasă sunt dominate de

imaginea gastritei cronice atrofice (vezi Figura 6-8). Epiteliul columnar normal înalt este înlocuit cu o mucoasă foarte subţire şi există o infiltraţie evidentă a celulelor plasmatice şi a limfocitelor. Anemia pernicioasă creşte şi riscul de adenocarcinom gastric. Astfel, examenul patologic poate dezvălui şi cancer.

Imaginea frotiului de sânge periferic (vezi Figura 6-5) variază, în funcţie de perioada de timp în care pacientul a avut deficit de cobalamină. În stadiile incipiente, pacientul poate avea anemie macrocitară uşoară şi se observă frecvent eritrocite ovoide mari (macroovalocite). În anemia megaloblastică completă, totuşi, există anomalii în toate liniile celulare. Tabloul clasic evidenţiază anizocitoză şi poikilocitoză semnificativă a liniei de celule roşii şi există neutrofile hipersegmentate, dezvăluind disgeneza nucleară din sinteza anormală a ADN-ului (Figura 6-10). În cazurile severe de anemie pernicioasă, seriile de celule roşii şi albe sunt uşor confundate cu leucemie acută, deoarece celulele arată atât de atipice.

Aspiraţia şi biopsia măduvei osoase nu sunt necesare în diagnostic şi rezultatele acestora pot induce în eroare deoarece patologia măduvei poate fi confundată cu leucemie acută, hipercelularitate, eritroblaste crescute şi chiar modificări citogenetice. Constatările tipice ale deficienţei de B12 includ modificări megaloblastice - nuclee prea mari şi imature în celulele cu citoplasmă matură, plină de hemoglobină - care sunt observate în fiecare etapă de dezvoltare a eritrocitelor. Aceste celule nu sunt văzute în sângele periferic deoarece eritrocitele anormale sunt în general distruse în măduvă (hemoliză intramedulară) prin procese inexplicabile. Acest lucru agravează anemia.

Modificările megaloblastice pot fi observate în măduvă chiar şi în absenţa unor modificări evidente ale frotiului de sânge periferic.

Anomaliile măduvei spinării constau în demielinizarea coloanelor spinale posterolaterale, numită degenerare combinată subacută. Nervii periferici pot prezenta, de asemenea, demielinizare. Demielinizarea duce în cele din urmă la moartea celulelor neuronale, ceea ce este evident şi la examenul patologic. Deoarece neuronii nu se divid, noii neuroni nu îi pot înlocui pe cei morţi.

Rezultatele de laborator includ creşterea lactat dehidrogenazei (LDH) şi, uneori, bilirubină indirectă în concordanţă cu hemoliza care apare în măduva osoasă. LDH este eliberată direct din celulele roşii lizate, iar hemoglobina liberă este metabolizată în bilirubină.

Nivelurile serice de vitamina B12 sunt de obicei scăzute, dezvăluind starea deficitară. Cu toate acestea, rămân rate ridicate de rezultate fals pozitive şi fals negative, deoarece doar 20% din totalul sericului B12 măsurat este legat de proteina de livrare celulară, transcobalamina; restul este legat de haptocorină, care nu este disponibilă pentru utilizare de către celule. Anticorpii la factorul intrinsec sunt de obicei detectabili. Creşterile serice ale acidului metimalonic (MMA) şi/sau homocisteinei (vezi Figura 6-9) sunt foarte predictive pentru deficienţa de B12. Testul Schilling, care evaluează absorbţia orală a vitaminei B12 cu şi fără factor intrinsec adăugat, nu mai este utilizat, din cauza lipsei de disponibilitate a vitaminei B12 marcate radioactiv. De obicei, abordarea este de a măsura mai întâi B12 seric şi, dacă rezultatele sunt echivoce, de a obţine niveluri serice de MMA şi/sau homocisteină.

Manifestări clinice

Prezentarea clinică constă din unul sau mai multe simptome legate de deficienţa de bază. Anemia este anomalia cel mai frecvent întâlnită şi este adesea foarte severă; Se pot observa niveluri ale hemoglobinei de 4 g/dL (mai puţin de o treime din normal). Acest grad de anemie este rar cu alte cauze, cum ar fi deficitul de fier. Simptomele tipice sunt oboseala, dispneea sau ameţelile, deoarece o scădere a masei de celule roşii echivalează cu o capacitate scăzută de transport a oxigenului a sângelui. Insuficienţa cardiacă cu debit mare este relativ frecventă, cu tahicardie şi semne de insuficienţă ventriculară stângă (vezi capitolul 10). Deoarece cererile de oxigen sunt constante (sau cresc odată cu exerciţiul) şi capacitatea de transport a oxigenului scade, singura modalitate de a menţine oxigenarea ţesuturilor în anemie este creşterea debitului cardiac (adică, de câte ori pe minut fiecare globul roşu este complet oxigenat de plămâni).

În cele din urmă, totuşi, ventriculul stâng eşuează.

Cu toate acestea, simptomele pot fi uşoare, deoarece anemia se dezvoltă lent ca urmare a depozitării extinse de vitamina B12 la nivelul ficatului. Pacienţii cu anemie se adaptează de obicei în timp la modificări lente ale capacităţii de transport a oxigenului. Aceleaşi modificări ale 2,3-BPG care încurajează livrarea de oxigen către ţesuturi din hemoglobina din celulele roşii în alte anemii apar în deficienţa de vitamina B12.

Simptomele gastrointestinale sunt mai puţin răspândite şi includ malabsorbţie, pierderea musculară (neobişnuită), diaree (mai frecventă) şi glosita (cea mai frecventă). În glosită, papilele normale ale limbii sunt absente, indiferent dacă limba este dureroasă, roşie şi „carnoasă" sau palidă şi netedă.

Simptomele neurologice sunt cel mai puţin probabil să se amelioreze cu terapia de substituţie cu cobalamină. Ca şi în cazul altor neuropatii care implică pierderea mielinei din nervii senzitivi periferici mari, amorţeala şi furnicăturile (parestezii) apar frecvent şi sunt cele mai frecvente simptome. Demielinizarea şi moartea celulelor neuronale în „tracturile lungi" posterolaterale ale măduvei spinării interferează cu livrarea informaţiilor de poziţie către trunchiul cerebral, cerebel şi cortexul senzorial. Prin urmare, pacienţii se plâng de pierderea echilibrului şi a coordonării. Examinarea dezvăluie afectarea propriocepţiei

(simţul poziţiei) şi simţul vibraţiilor. Demenţa adevărată poate apărea şi atunci când demielinizarea implică creierul. Important, dar oarecum neaşteptat, simptomele neurologice pot apărea în absenţa oricăror modificări ale frotiului de sânge periferic care sugerează anemie pernicioasă.

Mai rar, deficienţa de vitamina B12 se poate manifesta cu tromboză şi, eventual, în locuri neobişnuite, cum ar fi sinusurile venoase cerebrale. Starea protrombotică poate fi secundară hiperhomocisteinemiei observată în deficienţa severă de vitamina B12.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Numiţi doi cofactori cruciali în sinteza ADN-ului a căror deficienţă duce la anemie pernicioasă. În ce căi biochimice specifice participă ei?

Ce defecte neurologice se observă în anemia pernicioasă prelungită?

Ce simptome ale anemiei pernicioase sunt de obicei relativ uşoare?

Sunt necesare modificări ale frotiului de sânge periferic pentru efectele neurologice ale deficienţei de vitamina B12?

TULBURĂRILE CELULUI ALBE

Tulburări maligne

Cele mai importante anomalii leucocitare sunt tulburările maligne leucemia şi limfomul. Ele sunt discutate în capitolul 5.

Neutropenie ciclică

Neutropenia absolută, caracterizată prin număr de neutrofile mai mic de 1500-2000/pL (>2 SD sub media la valori normale), este o problemă frecvent întâlnită în medicină şi poate rezulta dintr-un număr mare de entităţi boli (vezi Tabelul 6-5). Neutropenia ciclică este însă rară. Este de interes deoarece oferă o perspectivă asupra producţiei şi funcţiei normale a neutrofilelor. Se caracterizează printr-o istorie de viaţă a numărului de neutrofile care scad la zero sau aproape de zero timp de 3-5 zile la fiecare 3 săptămâni şi apoi revin. Interesant este că numărul de neutrofile din sângele periferic şi numărul de monocite oscilează în faze opuse în acest ciclu de 3 săptămâni.

Etiologie

Neutropenia ciclică clasică, cu debut în copilărie, rezultă din mutaţii heterozigote ale liniei germinale ale genei ELANE (ELAstase, neutrofil exprimat), cunoscută anterior ca ELA2, care codifică pentru o singură enzimă, elastaza neutrofilă (NE). NE se găseşte în granulele azurofile primare ale neutrofilelor şi monocitelor. Există aproximativ 100 de cazuri de neutropenie ciclică în copilărie în literatură, dintre care majoritatea sunt în concordanţă cu o moştenire autosomal dominantă. Cu toate acestea, apar şi cazuri sporadice la adulţi, iar

acestea sunt asociate cu mutaţii ale elastazei neutrofile. Nu pare să existe o predilecţie rasială sau o prejudecată de gen în incidenţă.

Patogeneza

Numărul de neutrofile din sânge este stabil la indivizii normali, reflectând faptul că există o mare cantitate de granulocite în măduvă. Rezerva de măduvă depăşeşte rezervorul circulant de neutrofile de 5 până la 10 ori. Acest bazin mare este necesar deoarece este nevoie de aproape 2 săptămâni pentru dezvoltarea completă a unui neutrofil dintr-o celulă stem timpurie din măduva osoasă, dar durata medie de viaţă a unui neutrofil matur în sânge este mai mică de 12 ore.

În neutropenia ciclică, rezervorul de stocare nu este adecvat. Măsurătorile zilnice ale numărului de neutrofile din sânge dezvăluie variaţii izbitoare ale numărului acestora. Studiile cineticii neutrofilelor la pacienţii afectaţi arată că defectul este în producţia anormală, mai degrabă decât în dispoziţia anormală, a neutrofilelor. Producţia de neutrofile are loc în valuri discrete chiar şi la indivizi normali. Pe măsură ce neutrofilele se diferenţiază de o celulă progenitoare timpurie, ele produc elastaza neutrofilă, despre care se crede că inhibă diferenţierea mieloblastelor într-o buclă de feedback negativ. Acest lucru are ca rezultat o undă oscilativă cu vârfuri şi minime ale producţiei de neutrofile. Pe măsură ce numărul de neutrofile creşte în măduvă, se obţine un vârf în care suficientă elastază neutrofilă determină o scădere a diferenţierii neutrofilelor. Apoi, pe măsură ce numărul de neutrofile scade din nou la un nadir, producţia de elastază neutrofilă scade şi ea, permiţând numărului de neutrofile să crească din nou. În neutropenia ciclică, se presupune că elastaza neutrofilă mutantă poate avea un efect inhibitor excesiv, determinând perioade prelungite şi depozite inadecvate pentru a menţine un număr normal de neutrofile periferice. Cu toate acestea, odată ce sunt extrudate din măduvă, neutrofilele par să aibă o durată de viaţă normală (Figura 6-11).

Mieloblast

FIGURA 6-11 Ipoteza buclei de feedback pentru a explica ciclul hematopoietic. Elastaza neutrofilă (NE) se presupune că inhibă diferenţierea suplimentară de către un mieloblast. Unda sinusoidală gri denotă oscilaţii ale numărului de neutrofile. În acest model, NE este produs de cohorta de neutrofile care se diferenţiază terminal şi, în cele din urmă, se alimentează pentru a inhiba producţia ulterioară de neutrofile, ceea ce duce la pierderea ciclului inhibitor - cel puţin pentru o perioadă, până când producţia de neutrofile se reia, urmată din nou de acţiunea inhibitoare a NE într-o manieră ciclică. (Redesenat din Horwitz MS et al. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. Blood. 2007 Mar 1;109(5):1817-24. Copyright Society of Hematology.)

Progenitorul mieloid pentru neutrofile poate produce, de asemenea, monocite. Prin urmare, în timpul nadirurilor neutrofilelor, celula progenitoare mieloidă se poate diferenţia de linia

monocitelor, dând naştere undelor oscilatorii opuse de neutrofile şi monocite observate la aceşti pacienţi (Figura 612).

FIGURA 6-12 Variaţia ciclică regulată a monocitelor, reticulocitelor şi neutrofilelor la un pacient cu neutropenie ciclică. Reţineţi că monocitele şi reticulocitele tind să crească atunci când neutrofilele cad. (Redesenat, cu permisiunea, din Dale D et al. Ciclic neutropenia: a clinical review. Blood Rev. 1988;2:178. Copyright © Elsevier.)

Undele sunt remarcabil de constante în periodicitatea lor. Aproape fiecare pacient are un ciclu între 19 şi 22 de zile, iar durata ciclului fiecărui pacient este constantă pe parcursul vieţii. Neutrofilele şi monocitele nu sunt singurele elemente ale măduvei care circulă. Numărul de trombocite şi reticulocite ciclează de asemenea cu aceeaşi lungime a ciclului, dar spre deosebire de numărul de neutrofile din sânge, nu se observă scăderi semnificative clinic. Probabil că acest lucru se datorează faptului că durata de viaţă în sânge a acestor elemente este mult mai lungă decât durata de viaţă a neutrofilelor. Deoarece se vede că mai multe linii celulare circulă, se crede că mutaţiile elastazei neutrofile accelerează procesul de apoptoză (moartea celulară programată) şi în celulele progenitoare timpurii, cu excepţia cazului în care sunt „salvate" de G-CSF.

Din punct de vedere clinic, administrarea de doze farmacologice de G-CSF (filgrastim) la persoanele afectate are trei efecte interesante care depăşesc parţial afecţiunea. În primul rând, deşi ciclul continuă, numărul mediu de neutrofile creşte în fiecare punct al ciclului, astfel încât pacienţii sunt rareori neutropenici. În al doilea rând, periodicitatea ciclului scade imediat de la 21 de zile la 14 zile. În al treilea rând, alte fluctuaţii ale liniei celulare se schimbă în paralel; periodicitatea ciclului lor scade, de asemenea, la 14 zile, sugerând că o celulă progenitoare timpurie este într-adevăr în centrul acestei boli. Cu toate acestea, faptul că ciclismul nu dispare demonstrează că mai sunt şi alte anomalii de descoperit. De asemenea, sugerează că poate exista un ciclu inerent al tuturor celulelor stem la indivizii normali, care este modulat de mai multe citokine din măduvă.

Patologie

Caracteristicile patologice ale neutropeniei ciclice sunt observate mai ales în laborator. Frotiul de sânge periferic pare normal, cu excepţia deficitului de neutrofile – mature sau imature – în timpul nadirurilor fiecărui ciclu. Neutrofilele individuale par normale. Măduva osoasă prezintă însă diferenţe izbitoare în funcţie de ziua ciclului în care este examinată. În timpul nadirului fiecărui ciclu, există un număr crescut de precursori mieloizi timpurii, cum ar fi promielocitele şi mielocitele, iar neutrofilele mature sunt rare. Această imagine este similară cu cea observată în leucemia acută, dar 10 zile mai târziu, pe măsură ce numărul de neutrofile circulante creşte, o măduvă cu aspect complet normal este tipică.

Manifestări clinice

În general, neutropenia de orice cauză pune pacienţii la risc pentru infecţii bacteriene severe, în general de la organisme enterice, din cauza modificării apărării gazdei în tractul gastro-intestinal. Acest lucru este valabil mai ales atunci când neutropenia rezultă din administrarea de agenţi chimioterapeutici, deoarece chimioterapia afectează şi mucoasa tractului gastro-intestinal. Neutrofilele, cu capacitatea lor de a înghiţi bacteriile şi de a furniza enzime toxice şi radicali liberi oxidanţi la locurile de infecţie, servesc în mod normal ca prima linie de apărare a gazdei împotriva bacteriilor care locuiesc în intestin. Astfel de pacienţi sunt, de asemenea, expuşi riscului de infecţii fungice dacă neutropenia durează mai mult de câteva zile; acest lucru se datorează faptului că ciupercile durează mai mult pentru a se reproduce şi a invada fluxul sanguin. Infecţiile netratate de orice tip pot fi rapid fatale, în special dacă numărul de neutrofile este mai mic de aproximativ 250/pL.

În neutropenia ciclică, atunci, sunt de aşteptat infecţii recurente şi au fost raportate decese din infecţii cu organisme intestinale. Fiecare ciclu se caracterizează prin stare de rău şi febră care coincid cu momentul în care numărul de neutrofile este în scădere. Limfadenopatia cervicală este aproape întotdeauna prezentă, la fel ca şi ulcerele bucale. Aceste simptome durează de obicei aproximativ 5 zile şi apoi dispar până la următorul ciclu.

Când apar infecţii, locul este de obicei previzibil. Infecţiile cutanate, în special abcesele piogene mici, superficiale (furunculoză) sau invazia bacteriană a dermei sau epidermei (celulită), sunt cele mai frecvente şi răspund la terapia cu antibiotice cu puţine sechele. Următorul cel mai frecvent loc de infecţie este de obicei gingiile, iar gingivita cronică este evidentă la aproximativ jumătate dintre pacienţi. Este, de asemenea, problema cel mai vizibil îmbunătăţită atunci când pacienţii primesc terapie cu filgrastim. Alte infecţii sunt neobişnuite, dar orice pacient neutropenic este expus riscului de infecţie cu organisme care rezidă în sistemul GI. La puţinii pacienţi care au necesitat intervenţii chirurgicale abdominale în timpul neutropeniei, s-au observat ulcere similare cu cele observate în gură; această distrugere a barierei mucoase normale uşurează probabil intrarea bacteriilor intestinale în fluxul sanguin. Deoarece perioada de cea mai mare susceptibilitate la infecţie este de doar câteva zile în fiecare ciclu, majoritatea pacienţilor cresc şi se dezvoltă normal.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cât timp durează până când un neutrofil se dezvoltă dintr-o celulă stem din măduva osoasă? Odată complet matur, care este durata sa de viaţă?

La ce nivel de neutropenie creşte dramatic incidenţa infecţiei?

Care sunt cele mai frecvente locuri şi tipuri de infecţii observate la pacienţii neutropenici?

Care este anomalia de bază probabilă în neutropenia ciclică?

TULBURĂRI PLACHETARICE

Trombocitopenie imună asociată cu medicamente

Etiologie

Trombocitopenia, definită ca apariţia unor niveluri de trombocite sub limitele normale de laborator, este o anomalie întâlnită frecvent. Deşi există multe cauze (vezi Tabelul 6-7), trebuie luată în considerare întotdeauna posibilitatea unei trombocitopenii imune induse de medicament.

Multe medicamente au fost asociate cu acest fenomen, iar cele mai frecvente sunt enumerate în Tabelul 6-9. În practică, asocierea dintre un anumit medicament şi trombocitopenie se face de obicei clinic, mai degrabă decât cu teste specifice. Trombocitopenia apare de obicei la cel puţin 5-7 zile după expunerea la medicament, dacă este administrat pentru prima dată. Medicamentul suspect este oprit, iar numărul de trombocite revine în câteva zile. Reprovocarea medicamentului, care se face rar, reproduce aproape întotdeauna trombocitopenia.

TABELUL 6—9 Medicamente comune care pot provoca trombocitopenie.

Heparina este cea mai importantă cauză a trombocitopeniei datorită utilizării sale frecvente la pacienţii internaţi; utilizarea sa are, de asemenea, potenţialul de a provoca un sindrom trombotic care pune viaţa în pericol. Fiziopatologia trombocitopeniei cauzate de heparină este, de asemenea, cea mai complet descrisă.

Patogeneza

Deşi fenomenul de trombocitopenie indusă de medicamente este cunoscut de zeci de ani ca fiind imun în natură, mecanismele specifice au fost mult timp controversate. Asocierea anticorpilor cu trombocitele duce la distrugerea lor prin splină. Splina acţionează ca principalul „filtru de sânge" şi recunoaşte trombocitele legate de anticorpi ca fiind anormale şi astfel le elimină. Îndepărtarea splinei apare şi în trombocitopenia autoimună (idiopatică), care este relativ comună şi dificil de distins clinic de trombocitopenia indusă de medicamente.

Există diferite mecanisme care stau la baza trombocitopeniei imune induse de medicamente. Trombocitopenia indusă de chinină sau AINS implică legarea strânsă a anticorpului de trombocitele normale numai în prezenţa medicamentului sensibilizant. Anticorpul vizează de obicei epitopii de pe complexele glicoproteinei IIb/IIIa sau Ib/IX, principalii receptori plachetari pentru fibrinogen şi, respectiv, vWF. Se crede că antibioticele peniciline şi cefalosporine duc la distrugerea trombocitelor prin anticorpi dependenţi de haptenă. Medicamentul acţionează ca o haptenă, o moleculă mică care provoacă un răspuns imunologic numai atunci când este legată de o moleculă sau de proteină purtătoare mare. Unele medicamente (săruri de aur, procainamidă şi eventual sulfonamide) pot induce autoanticorpi capabili să se lege şi să distrugă trombocitele chiar şi în absenţa medicamentului sensibilizant. În cele din urmă, agenţii antitrombotici care blochează legarea fibrinogenului de receptorii gpIIb/IIIa (abciximab, tirofiban sau eptifibatidă) pot provoca o trombocitopenie acută mediată imun, în care pacienţii dezvoltă trombocitopenie severă în câteva ore de la expunere. Mecanismul implică fie anticorpi

naturali care recunosc componenta murină a abciximabului, fie modificări structurale ale receptorului gpIIb/IIIa cauzate de legarea tirofibanului sau a eptifibatidei.

Pentru heparină, există dovezi clare de legare la o proteină plachetar, factorul plachetar 4 (PF4). PF4 se află în granulele alfa ale trombocitelor şi este eliberat atunci când sunt activate. Se leagă înapoi pe suprafaţa trombocitelor printr-o moleculă specifică de receptor PF4, crescând şi mai mult activarea trombocitelor. De asemenea, se leagă cu afinitate mare de heparină şi de moleculele de glicozaminoglican asemănătoare heparinei prezente pe endoteliul vascular. Această aderenţă neimună la PF4 poate duce la o trombocitopenie uşoară prin promovarea legării trombocitelor la fibrinogen şi agregării ulterioare, cunoscută sub numele de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) tip I. Acest lucru se poate întâmpla la 30% dintre pacienţii expuşi la heparine fără sechele clinice. Cu toate acestea, combinaţia de heparină cu PF4 poate acţiona şi ca un stimul antigenic care provoacă producerea de imunoglobuline G (IgG) îndreptată împotriva combinaţiei. Acest răspuns imunologic este cunoscut sub numele de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) tip II. Aproximativ 10-20% dintre aceşti pacienţi cu anticorpi heparină-PF4 vor dezvolta sindromul clinic grav de trombocitopenie (şi tromboză) indusă de heparină (HIT[T]), care implică în mod paradoxal atât trombocitopenie la 5-10 zile după expunerea la medicament, cât şi o stare protrombotică prin activarea trombotică crescută. Există un risc de 10 ori mai mare de HIT la pacienţii cărora li se administrează heparină nefracţionată (HNF) în comparaţie cu cei cărora li se administrează heparine cu greutate moleculară mică. Pacienţii cu chirurgie cardiacă sau ortopedică prezintă un risc mai mare de HIT clinică (1-5%) decât pacienţii medicali sau obstetricali (0,1-1%) atunci când primesc HNF. Femeile prezintă un risc de două ori mai mare de a face HIT decât bărbaţii.

Trombocitopenia apare în HIT tip II după o serie de etape. În primul rând, PF4 este eliberat din trombocite fie prin heparină însăşi, fie prin alţi stimuli. Heparina se leagă apoi de PF4, formând un complex antigenic care are ca rezultat producerea de anticorpi IgG care se pot lega direct de acest compus. Noul complex de IgG-heparină-PF4 se leagă de trombocite prin receptorul Fc plachetar, prin capătul său IgG. Trombocitele legate cu acest complex de anticorpi sunt apoi distruse de splină.

În ciuda trombocitopeniei rezultate, HIT tip II duce la o stare protrombotică prin legarea suplimentară a porţiunii de heparină-PF4 la receptorul PF4 de pe trombocite, promovând reticulare, activare şi agregare a trombocitelor (Figura 6-13).

FIGURA 6—13 Patogenia trombocitopeniei induse de heparină (HIT). IgG este autoanticorpul împotriva complexului heparină-PF4. Trombocitele se pot lega între ele şi se pot activa prin interacţiunea receptorului IgG-Fc, interacţiunea receptorului PF4-PF4 sau ambele. Astfel, pot apărea agregarea şi formarea de trombi. Mai mult, IgG se poate lega de constructul heparină-PF4 legat de celulele endoteliale şi poate provoca leziuni vasculare, care poate provoca, de asemenea, formarea de tromb.

Deoarece fiecare capăt al acestei molecule de IgG-heparină-PF4 se poate lega de o trombocită, este posibil ca trombocitele să devină reticulate printr-o singură moleculă. Multe trombocite ar putea interacţiona de fapt în acest mod, ducând la agregarea şi activarea în continuare a trombocitelor. Din punct de vedere clinic, aceasta scade numărul de trombocite circulante, dar poate duce şi la crearea unui tromb la locul de activare. Astfel, în ciuda faptului că heparina este cel mai des folosit anticoagulant, în acest caz poate provoca de fapt coagularea. În plus, activarea trombocitelor prin acest mecanism duce la cantităţi crescute de PF4 circulant, care se poate lega la mai multă heparină şi, astfel, poate continua ciclul. Excesul de PF4 se poate lega, de asemenea, la suprafaţa endotelială prin glicozaminoglicanii de tip heparină descrişi mai devreme. Este astfel posibil ca anticorpii la constructul heparină-PF4 să se lege şi de celulele endoteliale, ceea ce poate duce la leziuni ale celulelor endoteliale, crescând şi mai mult riscul de tromboză locală prin eliberarea TF şi în cele din urmă a trombinei. În cele din urmă, există unele dovezi că macrofagele pot elibera TF ca răspuns la aceşti anticorpi, stimulând în continuare coagularea.

Patologie

Frotiul de sânge periferic nu este surprinzător de anormal, cu excepţia cazului în care numărul de trombocite este mai mic de aproximativ 75.000/pL, şi atunci este de obicei anormal doar pentru că se văd relativ puţine trombocite. Morfologia trombocitelor este de obicei normală, deşi pot fi observate trombocite mari. Aceste trombocite mari sunt mai puţin mature şi reprezintă o compensare a măduvei osoase pentru un număr scăzut de trombocite periferice, producţia de trombocite din megacariocite fiind crescută. Deşi medicamentele - în special heparina - pot provoca agregarea trombocitelor in vivo şi in vitro, acest lucru nu este de obicei evident la examinarea frotiului de sânge.

Măduva osoasă pare de obicei normală, deşi numărul de megacariocite poate fi relativ crescut, reflectând probabil o încercare de a creşte numărul de trombocite (fragmente de megacariocite) în circulaţie. În câteva cazuri de trombocitopenie mediată imun, totuşi, poate exista un număr scăzut de megacariocite. Există multe ipoteze cu privire la motivul pentru care poate apărea acest lucru, dar cel mai probabil înseamnă că combinaţia antigenică a proteinei trombocitelor medicamentoase are loc şi pe megacariocite, astfel încât acestea şi trombocitele din circulaţia periferică sunt distruse imunologic. Această distrugere nu ar implica splina, desigur, dar ar necesita distrugerea celulelor dependente de anticorpi.

La pacienţii care dezvoltă trombocitopenie şi tromboză induse de heparină, se observă trombi care sunt relativ bogaţi în trombocite în comparaţie cu trombi „tipici" observaţi în alte situaţii. Sunt descrişi ca „cheaguri albe". Trombii pot fi fie arteriali, fie venosi.

Manifestări clinice

În ciuda faptului că numărul de trombocite în trombocitopenia mediată imun poate fi extrem de scăzut (<10.000/pL, comparativ cu o valoare normală de peste 150.000/pL), sângerarea severă este neobişnuită. Mai des, există vânătăi uşoare cu traume minime. Cu un

număr de trombocite mai mic de aproximativ 5000/pL, pot apărea spontan hemoragii punctuale (peteşii) la nivelul pielii sau mucoaselor. Acestea sunt autolimitate deoarece factorii de coagulare ai plasmei sunt încă intacţi şi este nevoie doar de un număr mic de trombocite agregate pentru a furniza fosfolipide adecvate pentru coagulare.

Relaţia dintre probabilitatea de sângerare şi numărul de trombocite nu este liniară. Timpul de sângerare, un test utilizat clinic pentru a evalua funcţia trombocitelor, nici măcar nu începe să fie prelungit anormal până când numărul de trombocite este mai mic de 90.000/pL. Sângerarea spontană este puţin probabilă până când numărul de trombocite este mai mic de 20.000/pL, dar este încă mai puţin frecvente până când numărul de trombocite este mai mic de aproximativ 5000/pL, presupunând că pacienţii nu prezintă alte anomalii ale hemostazei. De exemplu, aspirina inhibă agregarea trombocitelor şi creşte probabilitatea de sângerare. Când apare sângerare din cauza trombocitopeniei, este cel mai adesea mucoasă sau superficială a pielii. Aceasta este cel mai frecvent văzută ca o sângerare nazală (epistaxis), dar poate fi observată şi sângerare a gingiilor, a tractului gastrointestinal sau a mucoasei vezicii urinare.

După cum sa menţionat, totuşi, atunci când trombocitopenia imună apare ca urmare a heparinei, poate apărea coagulare paradoxală în loc de sângerare. Acest lucru poate crea o imagine foarte confuză, deoarece este posibil ca heparina să fi fost administrată terapeutic pentru o altă tromboză; poate fi dificil de determinat dacă noua tromboză este o prelungire a cheagului iniţial sau una nouă rezultată din expunerea la heparină. Cu toate acestea, apariţia trombocitopeniei simultane oferă un indiciu.

Când apar trombocitopenie şi tromboză induse de heparină, manifestarea clinică a noii tromboze va depinde de locul trombului. Cele mai multe studii despre această tulburare sugerează că, atunci când apare tromboza, aceasta se află la locul leziunii sau anormalităţii vasculare anterioare. Astfel, la pacienţii cu boală vasculară aterosclerotică, trombozele arteriale sunt mult mai frecvente decât cheagurile venoase. Pacienţii experimentează un debut rapid al durerii severe, de obicei la o extremitate, cu un membru rece şi palid. Pulsurile sunt absente. Acest lucru poate pune viaţa în pericol (rata de mortalitate de 5-10%) sau cel puţin ameninţă extremităţile, deoarece fluxul de oxigen către zona afectată este întrerupt şi poate fi necesară îndepărtarea de urgenţă a cheagurilor sau o intervenţie chirurgicală de bypass vascular. Cheagurile venoase apar, de asemenea, într-un mod similar cu cheagurile venoase tipice (vezi discuţia ulterioară). Pe lângă oprirea heparinei, pacienţii cu HIT de tip II au nevoie de anticoagulare pentru a preveni şi trata formarea trombozei. Inhibitorii direcţi ai trombinei (argatroban, lepirudină sau bivalirudină) oferă un mijloc direct de blocare a efectelor trombinei, un mediator primar al sistemului de coagulare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cea mai frecventă categorie de cauze a trombocitopeniei?

Numiţi anticorpii proteinei plachetare implicaţi în patogenia trombocitopeniei induse de heparină.

Prin ce mecanism poate trombocitopenia indusă de heparină să crească de fapt formarea cheagurilor?

De ce este neobișnuită sângerarea majoră în trombocitopenia indusă de medicamente?

TULBURĂRI DE COAGULARE

Stări de hipercoagulare moștenite

Etiologie

Formarea cheagurilor de sânge în vasele altfel normale este clar anormală, deoarece sistemul de coagulare la speciile de mamifere este echilibrat atât pozitiv, cât și negativ de atât de mulți factori. Cu toate acestea, există o serie de boli care duc la coagulare anormală (tromboză). Stările anormale de coagulare pot fi fie primare, prin aceea că anomaliile rezultă din predispoziții genetice care implică factorii de coagulare înșiși, fie secundare (adică, dobândite) din cauza modificărilor factorilor de coagulare, vaselor de sânge sau fluxului sanguin.

După cum a observat pentru prima dată de către patologul Virchow în urmă cu mai bine de 150 de ani, există trei posibili factori care contribuie la formarea unui cheag anormal (trombus): scăderea fluxului sanguin, leziunea sau inflamația vaselor și modificări ale proprietăților intrinseci ale sângelui. Modificările fiziologice persistente în oricare dintre acești trei factori (triada Virchow) sunt denumite „stări de hipercoagulare".

Stările de hipercoagulare primare sau moștenite sunt toate defecte genetice autosomal dominante. Aceasta înseamnă că purtătorii (heterozigoții) sunt afectați. Cu excepția hiperprotrombinemiei, toate duc doar la scăderi moderate (50%) ale nivelurilor factorilor relevanți. În ciuda scăderii relativ modeste, persoanele afectate sunt predispuse la tromboză anormală. Aceste tulburări sunt relativ rare în populația generală, dar reprezintă un procent semnificativ de pacienți tineri care vin la asistență medicală cu tromboze. Stările specifice care vor fi discutate sunt rezistența la proteina C activată (APC) (anormalitatea cel mai frecvent întâlnită), deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, deficitul de AT și anomalia protrombină 20210 AG. Hiperhomocistinemia, o eroare înnăscută a metabolismului, este, de asemenea, o stare de hipercoagulare moștenită, dar pentru că nu implică cascada de coagulare, nu este discutată în continuare aici.

Patogeneza

În cascada de coagulare, factorul activat V (Va) joacă un rol esențial (Figura 6-14). Este necesar pentru formarea complexului de protrombinază cu factor Xa, care duce la izbucnirea trombinei și generarea de fibrină în timpul hemostazei. Factorul Va constituie astfel un punct de control negativ excelent, astfel încât, odată ce a început formarea cheagurilor, acesta nu continuă necontrolat.

FIGURA 6-14 Rolul central al factorului V în controlul cascadei de coagulare. Acţiunea fiecăruia dintre factorii de control negativ - proteina S, proteina C şi antitrombina - este prezentată în culoare.

Proteina C este inhibitorul major al factorului Va. Deşi este un factor de anticoagulare, producţia sa este condiţionată de y-carboxilarea dependentă de vitamina K, la fel ca factorii de coagulare II, VII, IX şi X. Proteina C, atunci când este activată de prezenţa coagulării care generează trombină, scindează factorul Va într-o formă inactivă şi, astfel, activarea factorului X este încetinită. Prin ea însăşi, proteina C influenţează doar slab factorul Va; efectul său negativ asupra factorului Va este sporit de un cofactor proteic, proteina S.

Factorul V nu oferă însă singurul punct de control negativ. Proteina C inhibă, de asemenea, factorul VIIIa activat, care este esenţial pentru formarea complexului tenază-factor IXa, care este necesar pentru activarea factorului X pe trombocitele activate, ducând la generarea de protrombinază (vezi Figura 6-4). Factorii II, IX, X şi XI (serin proteaze) sunt inhibaţi de o moleculă diferită, AT. Acţiunea AT în sine este, de asemenea, reglată şi foarte dependentă de legarea unui accelerator, a heparinei sau a moleculelor similare prezente din abundenţă de-a lungul celulelor endoteliale care căptuşesc sistemul vascular. Dovezile sugerează că AT poate inhiba şi complexul TF-VIIa.

Faptul că deficienţele activităţii proteinei S, proteinei C şi AT cauzează tromboză semnificativă clinic demonstrează un concept important: lipsa activităţii anticoagulante adecvate, mai degrabă decât supraproducţia activităţii procoagulante, este cea care caracterizează majoritatea stărilor de hipercoagulare.

Rezistenţa la proteina C activată – rezistenţa APC este cea mai frecventă stare de hipercoagulare moştenită, cu până la 3-7% din populaţia generală heterozigotă pentru anomalie. Până la 25% dintre pacienţii care au tromboză venoasă fără un eveniment instigator au rezistenţă la APC într-o serie mare de pacienţi. Majoritatea cazurilor rezultă dintr-o singură mutaţie a perechii de baze ADN în gena factorului V, unde guanina (G) este înlocuită cu adenina (A). Această schimbare de bază unică duce la înlocuirea aminoacidului glutamină cu arginina la poziţia 506, iar factorul V modificat este denumit „factorul V Leiden", numit după oraşul din Ţările de Jos unde a fost descoperit. Această modificare a aminoacizilor modifică conformaţia tridimensională a locului de clivaj în cadrul factorului Va, unde APC se leagă în mod normal pentru a-l inactiva. Astfel, moleculele de factor Va pot continua să îmbunătăţească conversia factorului Xa a protrombinei în trombină (factor IIa), prin intermediul complexului de protrombinază, iar coagularea nu este inhibată. Această mutaţie duce, de asemenea, la pierderea unui produs de clivaj format în mod normal atunci când factorul V este inactivat de APC, un cofactor important în inactivarea APC a factorului VIIIa. Prin urmare, pierderea acestui cofactor duce la scăderea activităţii anticoagulante şi contribuie la starea de hipercoagulabilitate.

Deficiența de proteină C — Deficiența de proteină C este frecventă; până la 1 din 200 de indivizi din populație este heterozigot. Cu toate acestea, tromboza este neobișnuită printre aceşti indivizi. Se crede că familiile care sunt predispuse la tromboză poartă factori genetici suplimentari, pe lângă deficitul de proteină C, care își măresc riscul de tromboză.

După cum sa menționat mai devreme, proteina C inactivează factorii Va și VIIIa, dar necesită proteina S pentru propria sa acțiune. Proteina C depinde și de prezența PL trombocitelor și a calciului. În deficiența de proteină C, există o inhibare mai mică a complexului de protrombinază, ceea ce duce la formarea relativ nerestricționată a cheagurilor. În mod normal, o parte din trombina generată se leagă de o proteină a celulei endoteliale, trombomodulină, iar acest complex activează în primul rând proteina C. Această „buclă de feedback negativ" este astfel pierdută în deficiența de proteină C.

Cu toate acestea, deficitul de proteină C nu este o singură boală, spre deosebire de anomalia factorului V Leiden. Deficiența de tip I se referă la indivizi cu niveluri scăzute de proteină C. Deficiența de tip II denotă cazuri cu niveluri normale de proteină C, dar activitate scăzută a proteinei C.

Deficiența de proteină S—Deficitul de proteină S este, de asemenea, o tulburare eterogenă neobișnuită. Deficiența de proteină S de tip I se referă la cazurile cu niveluri scăzute de proteină S liberă și totală. Deficiența de tip II, care este cel mai puțin întâlnită, se referă la o proteină S care funcționează anormal. Deficiența de tip III se referă doar la niveluri scăzute de proteină S liberă. În cascada de coagulare, când factorii Va și Xa sunt complexați împreună, locul de inactivare al factorului Va este „ascuns" de proteina C. Proteina S, nu o protează în sine, expune astfel deficiența proteinei C. a proteinei S duce, de asemenea, la acțiunea procoagulantă nereglată a factorului Xa.

Deficiența de antitrombină — Deficiența de AT este mai puțin frecventă decât oricare dintre tulburările discutate anterior, cu aproximativ 1 din 2000 de cazuri în populația generală. AT se leagă și inhibă nu doar trombina (deci numele ei), ci și formele activate ale factorilor IX, X, XI și XII, și poate și complexul factor VII-TF. Spre deosebire de clivajul proteolitic al proteinei C a factorului Va, AT se leagă de fiecare factor, blocând direct activitatea acestora; nu este o enzimă. Această acțiune este accelerată – de până la 2000 de ori – într-o manieră reversibilă de molecula anticoagulantă heparină, care se leagă de AT prin secvența sa de pentazaharide. Fondaparinuxul anticoagulant este o versiune sintetică a acestei secvențe de cinci zaharide și, prin urmare, se poate lega și de AT. În deficiența AT, atunci, mai multe etape de coagulare sunt dezechilibrate, iar cascada de coagulare poate continua fără restricții. Au fost raportate peste 100 de mutații AT diferite. Defectele moleculare de tip I implică o scădere paralelă a antigenului și activității, în timp ce defectele de tip II implică o moleculă disfuncțională cu activitate scăzută, dar niveluri de antigen normale sau aproape normale.

Hiperprotrombinemie - O mutaţie în regiunea netradusă a genei protrombinei (o mutaţie cu o singură pereche de baze, numită 20210 AG) este asociată cu niveluri plasmatice crescute de protrombină (II) şi un risc crescut de tromboză. Probabil, acest lucru duce la generarea în exces de trombină atunci când complexul de protrombinază este activat. Aceasta este probabil a doua cea mai frecventă stare de hipercoagulare ereditară după factorul V Leiden. Este prima trombofilie ereditară asociată cu supraproducţia de factori procoagulanţi.

Patologie

Caracteristicile patologice ale trombilor în stări de hipercoagulare nu se pot distinge de cele ale indivizilor normali din punct de vedere genetic pe o bază anatomică sau microscopică, cu excepţia faptului că există o probabilitate mai mare în stările de hipercoagulare de a avea un cheag în locuri neobişnuite (vezi secţiunea Manifestări clinice).

Cele mai multe dintre caracteristicile patologice ale stărilor de hipercoagulare ereditare constau în anomalii de laborator. În evaluarea pacienţilor suspectaţi de a avea o stare de hipercoagulare ereditară, există două tipuri de bază de anomalii de laborator. Primul tip este cantitativ: testele imunologice specifice pot defini cantitatea relativă de proteină C, proteină S, AT sau fibrinogen prezentă în serul unui pacient dat, dar nu evaluează funcţia vreuneia dintre aceste molecule. Al doilea tip este calitativ: testele pentru activitatea proteinei C sau a proteinei S (mai degrabă decât cantitatea) măsoară capacitatea (sau incapacitatea) proteinei C sau S a pacientului de a prelungi timpul de coagulare in vitro. Rezistenţa APC poate fi evaluată cu un alt test de coagulare, dar în general prezenţa mutaţiei specifice în factorul V Leiden este evaluată prin reacţia în lanţ a polimerazei deoarece este cunoscută secvenţa completă a moleculei. Reacţia în lanţ a polimerazei este, de asemenea, utilizată pentru detectarea anomaliei protrombinei 20210 AG. Nivelurile de protrombină pot fi, de asemenea, măsurate şi se află în mod constant în cea mai înaltă cuartilă a nivelurilor de protrombină găsite.

Manifestări clinice

Majoritatea evenimentelor tromboembolice întâlnite în practica clinică sunt secundare, nu primare. Pacienţii au cheaguri de sânge de obicei în venele profunde ale picioarelor din două motive: (1) din cauza fluxului sanguin lent (în vene cu capacitate mare, cu flux scăzut) în comparaţie cu alte locuri, în special atunci când sunt inactive (de exemplu, imobilizaţi după o intervenţie chirurgicală sau ca urmare a unei boli); şi (2) deoarece extremităţile sunt mai susceptibile de a suferi răni decât trunchiul. Trauma provoacă compresia sau leziunea vaselor de sânge; astfel, două elemente ale triadei Virchow sunt mai uşor observate în picioare decât în altă parte.

Aceste cheaguri venoase la nivelul picioarelor (denumite în mod obişnuit tromboze venoase profunde [TVP]) prezintă de obicei durere, umflare şi roşeaţă sub nivelul trombului, cu pulsuri arteriale normale şi perfuzie la extremitatea distală. Deoarece întoarcerea sângelui în circulaţia centrală este blocată în aceste vase de mare capacitate, venele colaterale

superficiale chiar sub piele pot fi proeminente şi îngordate. Umflarea este mecanică, deoarece fluxul sanguin arterial normal continuă până la extremitate, în timp ce întoarcerea venoasă este compromisă, ducând la ingurgitare. Durerea apare în primul rând ca urmare a umflăturii, dar poate apărea şi din acumularea de acid lactic în muşchii picioarelor. Acest lucru se întâmplă atunci când presiunea din picioare creşte până la punctul în care compromite fluxul sanguin arterial şi livrarea adecvată de oxigen către aceşti muşchi.

Emboliile pulmonare, sursa majoră de morbiditate şi mortalitate după TVP a extremităţii inferioare, prezintă de obicei dificultăţi de respiraţie cu debut acut, hipoxemie şi antecedente care sugerează o TVP iniţială care acum s-a rupt şi a migrat prin partea dreaptă a inimii către sistemul arterial pulmonar. Cheagul blochează fluxul de sânge de la inimă către o porţiune a plămânilor, ceea ce duce la hipoxemie, care poate fi exacerbată de boala pulmonară subiacentă.

Prezentările clinice ale tuturor stărilor de hipercoagulare sunt similare, dar există unele diferenţe interesante. TVP tind să apară (indiferent dacă există o stare de hipercoagulabilitate sau nu) la pacienţii cu antecedente de traumatism, sarcină, utilizarea contraceptivelor orale sau imobilitate, dar rar la adolescenţi sau adulţi tineri. Stările de hipercoagulare moştenite sunt suspectate la pacienţii care prezintă un eveniment tromboembolic, de obicei pentru că sunt tineri sau prezintă cheaguri recurente. Evenimentele care au loc fără riscuri specifice sunt deosebit de suspecte. Din cauza modelului dominant de moştenire, suspiciunea este trezită atunci când alţi membri ai familiei au avut probleme de coagulare, subliniind importanţa de a lua un istoric familial.

În ciuda anomaliilor distincte de coagulare, majoritatea trombozelor apar încă în locuri obişnuite (adică venele profunde ale picioarelor cu sau fără embolie pulmonară). Alte locuri neobişnuite (de exemplu, sinusul sagital al craniului sau venele mezenterice din abdomen) sunt mai probabil să fie găsite la pacienţii cu tulburări de coagulare subiacente decât la cei fără. Trombozele arteriale sunt însă extrem de rare.

Interesant este că doar o minoritate de pacienţi cu o stare de hipercoagulare moştenită dezvoltă tromboze simptomatice; acest lucru este valabil mai ales pentru heterozigoţi. Fiecare tulburare este uşor diferită, probabil din cauza redundanţei factorilor din cascada de coagulare. Şi, fără îndoială, penetranţa fiecărei stări variază la fiecare pacient din cauza unor factori pe care încă nu îi înţelegem. Heterozigoţii care dezvoltă tromboză se prezintă de obicei în cadrul unui factor de risc „tipic”: suferind o leziune, având o extremitate imobilizată, operaţie sau gravidă.

Deficienţele homozigote de proteină C sau proteină S prezintă cea mai mare probabilitate de a provoca boli. Ambele afecţiuni duc de obicei la tromboză, care este fatală la începutul vieţii (purpura fulminans neonatal), deşi unii pacienţi pot să nu se prezinte până la adolescenţă. Este puţin probabil ca heterozigoţii pentru deficitul de proteină C să dezvolte o tromboză de-a lungul vieţii, deşi au şanse de aproximativ 4-6 ori mai mari să facă acest lucru decât membrii populaţiei generale. Heterozigoţii pentru deficitul de proteină S au un risc relativ crescut de tromboză de 1 până la 10 ori.

Deficienţa AT este un alt defect semnificativ în ceea ce priveşte probabilitatea dezvoltării trombozei. Aceşti pacienţi au un risc relativ crescut de tromboză pe parcursul vieţii de 5 până la 10 ori.

Situaţia este complexă în cazul rezistenţei APC. Heterozigoţii pentru rezistenţa la APC reprezintă probabil mai mult de o treime din toţi pacienţii cu tromboze familiale. Deşi există un risc relativ crescut de tromboză de 3 până la 5 ori pentru heterozigoţii acestei mutaţii, heterozigoza duce rareori la tromboză, cu excepţia cazului în care există un factor de risc suplimentar pentru hipercoagulabilitate. La heterozigoţi, proteinele C şi S pot încă scinda factorul Villa, iar anomalia factorului V este o insensibilitate relativă mai degrabă decât absolută la APC. Există încă un control negativ al cascadei de coagulare la treapta factorului X şi de către TFPI.

Chiar şi factorul homozigot V Leiden nu provoacă inevitabil tromboză. Familiile în care femelele homozigote au avut sarcini repetate fără dificultate au fost descrise cu atenţie. Acest lucru este oarecum surprinzător deoarece sarcina, o stare de hipercoagulare în sine, duce la scăderi ale concentraţiei de proteină S, care ar fi de aşteptat să amplifice rezistenţa la proteina C. Cu toate acestea, există un risc de tromboză de cel puţin 20 până la 50 de ori mai mare faţă de populaţia generală pentru homozigoţi pentru factorul V Leiden.

Persoanele cu mutaţia protrombină 20210 AG sunt aproape toate heterozigoţi, cu un risc de tromboză de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât populaţia generală.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce constituie triada Virchow de factori care predispun la formarea cheagurilor intravasculare?

Deficienţe în care proteinele pot duce la tromboze semnificative clinic?

Care este baza rezistenţei la proteina C activată?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 751-55 pentru răspunsuri)

CAZUL 26

Un bărbat în vârstă de 65 de ani înainte de sănătate se prezintă la clinică cu plângeri de oboseală de 3 luni. Întrebarea dezvăluie slăbiciune difuză şi senzaţie de vânt atunci când mergi în sus sau urcăm mai multe etaje de scări. Toate simptomele s-au agravat încet în timp. Nu există alte plângeri, iar revizuirea sistemelor este negativă. Pacientul nu are istoric medical semnificativ, istoric social sau istoric familial. La examenul fizic apare oarecum palid, cu semne vitale normale. Examenul fizic este neremarcabil cu excepţia examenului

său rectal, care evidenţiază scaun maro, guaiac pozitiv (sugerând prezenţa sângelui în scaun). Un test de sânge dezvăluie anemie.

Întrebări

Care este cea mai probabilă formă de anemie la acest bărbat? Care este cauza de bază probabilă?

Care este mecanismul prin care această tulburare duce la anemie?

Ce s-ar putea aştepta să vedem în frotiul de sânge periferic?

Ce alte teste ar putea fi comandate pentru a confirma diagnosticul?

Care este mecanismul fiziopatologic al oboselii, slăbiciunii şi dispneiului acestui pacient? De ce este palid?

CAZUL 27

O femeie de culoare în vârstă de 58 de ani se prezintă la serviciul de urgenţă cu plângeri de oboseală progresivă şi slăbiciune în ultimele 6 luni. Îi lipseşte respiraţia după ce a mers câteva străzi. La revizuirea sistemelor, menţionează diaree uşoară. Ea a observat amorţeală intermitentă şi furnicături la nivelul extremităţilor inferioare şi o pierdere a echilibrului în timpul mersului. Ea neagă alte simptome neurologice sau cardiace şi nu are antecedente de scaune negre sau sângeroase sau alte pierderi de sânge. La examenul fizic, este tahicardică până la 110 bpm; alte semne vitale sunt în limite normale. Examenul capului şi gâtului este remarcabil pentru conjunctive palide şi o limbă roşie, cu pierdere a papilelor. Examenul cardiac arată un ritm rapid, regulat, cu un suflu sistolic de gradul 2/6 la marginea sternului stâng. Rezultatele examenelor pulmonare, abdominale şi rectale sunt normale. Examenul neurologic evidenţiază scăderea senzaţiei la atingere uşoară şi a vibraţiilor la nivelul extremităţilor inferioare. Consultantul de hematologie de gardă este rugat să vadă acest pacient din cauza nivelului scăzut al hematocritului.

Întrebări

Ce deficit de vitamine este cauza probabilă a anemiei acestei femei? Cum are ca rezultat anemie?

Cum s-ar putea aştepta să arate frotiul de sânge periferic? Ce alte analize de sânge pot fi comandate şi ce rezultate ar fi anticipate? Ce test ar putea diferenţia diferitele cauze ale acestei deficienţe de vitamine?

Examenul relevă anemie pernicioasă. Care este patogeneza acestei boli? Care sunt dovezile care susţin o origine autoimună?

Care este mecanismul patofiziologic al simptomelor acestei femei de tahicardie, parestezii şi propriocepţie afectată?

CAZUL 28

Un băieţel de 6 ani se prezintă la secţia de urgenţă pediatrică. Mama lui afirmă că a avut 3 zile de stare generală de rău şi febră până la 38,5°C. Nu are alte simptome de localizare. Istoricul medical este remarcabil pentru multiple boli febrile. Mama lui spune: „Se pare că se îmbolnăveşte în fiecare lună". Examenul fizic este remarcabil pentru limfadenopatie cervicală şi ulcere bucale. Testele de sânge arată un număr de neutrofile de 200/pL. Pacientul este internat la spital. Culturile de sânge, urină şi lichid cefalorahidian sunt negative, iar peste 48 de ore,

numărul de neutrofile revine la normal. El este apoi externat.

Întrebări

Care este patogeneza probabilă a neutropeniei ciclice? Ce dovezi susţin această teorie?

Ce aspecte ale prezentării acestui caz susţin diagnosticul de neutropenie ciclică? Care este cursul clinic aşteptat?

Presupunând că diagnosticul de neutropenie ciclică este corect, cum ar fi de aşteptat să arate frotiul de sânge periferic? Ce v-aţi aştepta să arate rezultatele examinării măduvei osoase la internare? Ce v-aţi aştepta să fie în 2 săptămâni?

CAZUL 29

Un bărbat în vârstă de 36 de ani a fost internat la spital după ce a suferit multiple fracturi la extremităţile inferioare după ce a sărit dintr-o clădire cu trei etaje într-o tentativă de sinucidere. Fracturile lui au necesitat reparaţii chirurgicale. Nu are antecedente medicale semnificative. Medicamentele actuale includ morfina pentru durere şi heparina subcutanată pentru profilaxia trombozei venoase profunde. Se solicită consultarea unui hematolog din cauza scăderii numărului de trombocite. La examenul fizic, pacientul are mai multe vânătăi, iar membrele inferioare sunt turnate bilateral. În rest, examinarea este normală. Testele de laborator din ultimele zile relevă un număr de trombocite care a scăzut de la 170.000/pL la internare la 30.000/pL 5 zile mai târziu.

Întrebări

Care este cea mai probabilă cauză a trombocitopeniei acestui bărbat?

Prin ce mecanisme provoacă uneori heparina trombocitopenie?

Care sunt posibilele consecinţe clinice ale trombocitopeniei acestui pacient?

CAZUL 30

O tânără de 23 de ani se prezintă la urgenţă cu o plângere principală de debut acut al dificultăţii respiratorii. Este asociată cu durerea toracică în partea dreaptă, care creşte odată cu inspiraţia. Pacientul neagă febră, frisoane, tuse şi alte simptome respiratorii. Nu a avut

umflarea extremităţilor inferioare. Nu a fost bolnavă, ţintuită la pat sau imobilă pentru perioade prelungite. Istoricul ei medical este remarcabil pentru un episod cu aproximativ 2 ani în urmă de tromboză venoasă profundă la extremitatea inferioară dreaptă în timpul tratamentului cu contraceptive orale. Ea a fost altfel sănătoasă şi în prezent nu ia medicamente. Istoricul familiei este notabil pentru un tată care a murit de o embolie pulmonară. La examenul fizic, ea pare anxioasă şi cu detresă respiratorie uşoară. Este tahicardică până la 110 bpm, cu o frecvenţă respiratorie de 20/min. Nu are febră, iar tensiunea arterială este stabilă. Restul examenului fizic este normal. Filmul cu raze X toracice este normal. Scanarea ventilaţiei-perfuzie relevă o probabilitate mare de embolism pulmonar. Având în vedere istoricul ei de tromboză venoasă profundă, se suspectează o stare de hipercoagulare.

Întrebări

Ce constituie triada Virchow a factorilor predispozanţi pentru tromboza venoasă? Ce componente ale triadei pot fi prezente la acest pacient?

Care sunt unele cauze ale stărilor de hipercoagulare moştenite asociate în mod specific cu cascada de coagulare? Cum au ca rezultat hipercoagulabilitate?

Cum ar putea fi evaluată această femeie pentru prezenţa unei stări de hipercoagulare moştenite?

REFERINȚE

General

Hoffman R şi colab. Hematologie: principii de bază şi practică, ed. a 7-a. Elsevier, 2017.

Kaushansky K şi colab. Williams Hematology, ed. a 9-a. McGraw-Hill, 2015.

Marder VK şi colab. Hemostaza şi tromboză: principii de bază şi practică clinică, ed. a 6-a. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Anemia cu deficit de fier

Camaschella C. Anemia feriprivă. N Engl J Med. 7 mai 2015;372(19):1832-43. [PMID: 25946282]

Camaschella C. Noi perspective asupra deficitului de fier şi anemia prin deficit de fier. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):225-33. [PMID: 28216263]

DeLoughery TG. Anemia prin deficit de fier. Med Clin North Am. 2017 Mar;101(2):319-32. [PMID: 28189173]

Dev S şi colab. Prezentare generală a metabolismului fierului în sănătate şi boală. Hemodial Int. 2017 iunie;21(Suppl 1):S6- S20. [PMID: 28296010]

Gozzelino R şi colab. Homeostazia fierului în sănătate şi boală. Int J Mol Sci. 20 ian 2016;17(1).pii: E130. [PMID: 26805813]

Kim A şi colab. Noi perspective asupra reglarii fierului şi eritropoiezei. Curr Opin Hematol. 2015 mai;22(3):199-205. [PMID: 25710710]

Liu J şi colab. Hepcidin: o țintă terapeutică promițătoare pentru tulburările de fier: o revizuire sistematică. Medicină (Baltimore). 2016 Apr;95(14):e3150. [PMID: 27057839]

Peng YY şi colab. Studii cu feritină şi fier în anemie şi boli cronice. Ann Clin Biochim. 2017 ian;54(1):43-8. [PMID: 27701066]

Sangkhae V şi colab. Reglarea hormonului homeostatic al fierului hepcidină. Adv Nutr. 2017 ian 17;8(1):126- 36. [PMID: 28096133]

Silva B şi colab. O prezentare generală a bazelor moleculare ale reglării metabolismului fierului şi a patologiilor asociate. Biochim Biophys Acta. 2015 iulie;1852(7):1347-59. [PMID: 25843914]

Anemia pernicioasă

Green R. Deficitul de vitamina B12 din perspectiva unui hematolog practicant. Sânge. 11 mai 2017;129(19):2603-11. [PMID: 28360040]

Green R şi colab. Anemiile megaloblastice: cauze nutriţionale şi alte cauze. Med Clin North Am. 2017 Mar;101(2):297-317. [PMID: 28189172]

Minalyan A şi colab. Gastrita atrofică autoimună: perspective actuale. Clin Exp Gastroenterol. 7 februarie 2017;10:19-27. [PMID: 28223833]

Osborne D şi colab. Mecanisme autoimune în anemia pernicioasă şi bolile tiroidiene. Autoimmun Rev. 2015 Sep;14(9):763-8. [PMID: 25936607].

Shipton MJ şi colab. Deficitul de vitamina B12 — o perspectivă a secolului XXI Clin Med (Londra). 2015 Apr;15(2):145-50. [PMID: 25824066]

Stabler SP. Practica clinica. Deficit de vitamina B12. N Engl J Med. 10 ianuarie 2013;368(2):149-60. [PMID: 23301732]

Wong CW. Deficitul de vitamina B12 la vârstnici: merită controlat? Hong Kong Med J. 2015 Apr;21(2):155-64. [PMID: 25756278]

Neutropenie ciclică

Makaryan V şi colab. Diversitatea mutaţiilor şi a rezultatelor clinice pentru neutropenia asociată cu ELANE. Curr Opin Hematol. 2015 ian;22(1):3-11. [PMID: 25427142]

Trombocitopenie indusă de medicamente

Al-Nouri ZL şi colab. Microangiopatia trombotică indusă de medicamente: o revizuire sistematică a rapoartelor publicate. Sânge. 22 ian 2015;125(4):616-8. [PMID: 25414441]

Arman M şi colab. Receptorul Fc IgG plachetar uman FcyRIIA în imunitate şi tromboză. J Tromb Haemost. 2015 iunie;13(6):893-908. [PMID: 25900780]

Greinacher A. Practică clinică. trombocitopenie indusă de heparină. N Engl J Med. 16 iulie 2015;373(3):252-61. [PMID: 26176382]

Junqueira DR şi colab. Heparină nefracţionată versus heparine cu greutate moleculară mică pentru evitarea trombocitopeniei induse de heparină la pacienţii postoperatori. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 21;4:CD007557. [PMID: 28431186]

Krzych LJ şi colab. trombocitopenie indusă de heparină. Anesteziol intensiv Ther. 2015;47(1):63-76. [PMID: 25751293]

Nagler M şi colab. Valoarea diagnostică a imunotestelor pentru trombocitopenia indusă de heparină: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Sânge. 4 februarie 2016;127(5):546-57. [PMID: 26518436]

Qiao J şi colab. Receptorul Fc plachetar, FcyRIIa. Immunol Rev. 2015 Nov;268(1):241-52. [PMID: 26497525]

Staibano P et al. Caracteristicile imunologice unice ale trombocitopeniei induse de heparină. Br J Haematol. 2017 Apr;177(2):198-207. [PMID: 28369702]

Warkentin TE. trombocitopenie indusă de heparină. Curr Opin Crit Care. 2015 Dec;21(6):576-85. [PMID: 26539932]

Warkentin TE. Trombocitopenia indusă de heparină la pacienţii în stare critică. Semin Tromb Hemost. Februarie 2015;41(1):49-60. [PMID: 25590528]

Stări hipercoagulabile

Bauer KA şi colab. Probleme în diagnosticul şi managementul deficitului ereditar de antitrombină. Ann Pharmacother. 2016 septembrie;50(9):758-67. [PMID: 27281301]

MacCallum P şi colab. Diagnosticul şi managementul trombofiliilor ereditare. BMJ 2014;349:g4387. [PMID: 25035247]

Middeldorp S. Trombofilia moştenită: o sabie cu două tăişuri. Hematologie Am Soc Hematol Educ Program. 2 dec 2016;2016(1):1-9. [PMID: 27913455]

Pazzola G şi colab. Provocarea sângerării la pacienţii cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi. Curr Rheumatol Rep. 2015 Feb; 17(2):7. [PMID: 25618573]

Rheaume M şi colab. Riscul de tromboembolism venos legat de sarcină la femeile asimptomatice cu deficit de antitrombină: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol. 2016 Apr;127(4):649-56. [PMID: 26959206]

Spychalska-Zwolinska M şi colab. Diagnosticul trombofiliei: o analiză retrospectivă a experienţei unui singur centru. Fibrinoliza coagulului sanguin. 2015 septembrie;26(6):649-54. [PMID: 26083989]

Van Cott EM et al. Factorul V Leiden. Am J Hematol. 2016 ian;91(1):46-9. [PMID: 26492443]

CAPITOL

7

Tulburări ale sistemului nervos

Vikram G. Shakkottai, MD, PhD, şi Catherine Lomen-Hoerth MD, PhD

Funcţiile majore ale sistemului nervos sunt de a detecta, analiza şi transmite informaţii. Informaţiile sunt colectate de sisteme senzoriale, integrate de creier şi utilizate pentru a genera semnale către căile motorii şi autonome pentru controlul mişcării şi al funcţiilor viscerale şi endocrine. Aceste acţiuni sunt controlate de neuroni, care sunt interconectaţi pentru a forma reţele de semnalizare care compun sistemele motorii şi senzoriale. În plus faţă de neuroni, sistemul nervos conţine celule neurogliale care servesc o varietate de funcţii imunologice şi de sprijin şi modulează activitatea neuronilor. Înţelegerea fiziopatologiei bolii sistemului nervos necesită cunoaşterea biologiei celulelor neuronale şi gliale şi a anatomiei reţelelor neuronale. Prima parte a acestui capitol trece în revistă câteva aspecte de bază ale histologiei, fiziologiei celulare şi anatomiei sistemului nervos.

Înţelegerea cauzelor bolilor neurologice necesită cunoaşterea mecanismelor moleculare şi biochimice. Descoperirile din domeniile biologiei moleculare şi geneticii au pus la dispoziţie informaţii importante despre mecanismele mai multor stări de boală. Mai multe tulburări neurologice pentru care unele dintre mecanismele moleculare ale patogenezei sunt cunoscute sunt discutate mai târziu în acest capitol, inclusiv ataxia cerebeloasă, boala neuronului motor, boala Parkinson, miastenia gravis, epilepsia, boala Alzheimer şi accidentul vascular cerebral. Progrese interesante în înţelegerea noastră a acestor boli, inclusiv modul în care acestea se suprapun, conduc la noi ţinte terapeutice şi la speranţa unei mai bune tratari a acestor boli devastatoare.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A SISTEMULUI NERVOS

HISTOLOGIE & BIOLOGIE CELULARĂ

Neuroni

Funcţia majoră a neuronilor este de a primi, integra şi transmite informaţii către alte celule. Neuronii sunt formaţi din trei părţi: dendrite, care sunt procese alungite care primesc

informaţii din mediu sau de la alţi neuroni; corpul celular, care conţine nucleul; şi axonul, care poate avea până la 1 m lungime şi conduce impulsurile către muşchi, glande sau alţi neuroni (Figura 7-1). Majoritatea neuronilor sunt multipolari, conţinând un axon şi mai multe dendrite. Neuronii bipolari au o dendrita si un axon si se gasesc in ganglionii cohleari si vestibulari, retina si mucoasa olfactiva. Ganglionii senzitivi spinali conţin neuroni pseudounipolari care au un singur proces care emană din corpul celular şi se împarte în două ramuri, una extinzându-se până la măduva spinării şi cealaltă extinzându-se la periferie. Axonii şi dendritele se ramifică de obicei extensiv la capete. Ramificarea dendritică poate fi foarte complexă, cu rezultatul că un singur neuron poate primi mii de intrări. Ramificarea axonilor permite mai multor celule tinta sa primeasca simultan un mesaj de la un neuron. Fiecare ramură a axonului se termină pe următoarea celulă la o sinapsă, care este o structură specializată pentru transferul de informaţii de la axon la muşchi, glande sau alt neuron. Sinapsele dintre neuroni apar cel mai adesea între axoni şi dendrite, dar pot apărea între un axon şi un corp celular, între doi axoni sau între două dendrite.

Sistemul nervos periferic

Semnalele sunt propagate electric de-a lungul axonilor. Ca şi alte celule, neuronii menţin dimensiunea celulei şi osmolaritatea în primul rând prin acţiunea Na+-K+ ATPazei, care pompează activ Na+ din celule în schimbul K+. Acest lucru are ca rezultat formarea gradienţilor de concentraţie pentru Na+ şi K+ în membrana celulară. Membrana este practic impermeabilă la Na+, dar prezenţa canalelor de scurgere de K+ permite curgerea K+ în afara celulelor. Acest lucru produce o diferenţă de sarcină electrică de-a lungul membranei care contracarează transportul K+ din celulă. Fluxul ionilor continuă până când forţa electrică opusă atinge o valoare care echilibrează forţa de difuzie şi membrana atinge potenţialul de echilibru pentru K+ (EK). EK se calculează prin ecuaţia Nernst:

unde

R = constanta gazului (2 kcal mol-1°K-1)

T = temperatura absolută (°K)

F = constanta Faraday (2,3 x 104 kcal V-1 mol-1) [K+]o = concentraţia de K+ în afara celulei [K+]j = concentraţia de K+ în interiorul celulei

În majoritatea neuronilor, potenţialul membranei de repaus (Em) este de la -50 la -100 mV şi se află aproape de EK, deoarece scurgerea de K+ este determinantul major al diferenţei de sarcină de-a lungul membranei.

Potenţialul membranei poate fi modificat prin creşterea permeabilităţii membranei la un alt ion, care conduce potenţialul membranei de repaus către potenţialul de echilibru pentru acel ion. Neuronii sunt foarte specializaţi să folosească modificări rapide ale potenţialului membranei pentru a genera semnale electrice. Acest lucru este realizat de canalele ionice dependente de ligand şi de tensiune care permit trecerea ionilor Na+, K+, Ca2+ sau Cl- ca răspuns la stimuli electrici sau chimici. Aceste canale sunt compuse din complexe proteice încorporate în membrana lipidică pentru a forma pori aposi în interiorul celulei. În general, canalele sunt selective pentru o anumită specie de ioni. O serie de aminoacizi încărcaţi în canalele dependente de tensiune detectează modificări ale tensiunii şi induce o schimbare conformaţională a canalului pentru a modifica permeabilitatea ionilor. Locurile de legare pentru neurotransmiţători, cum ar fi glutamatul, acidul y-aminobutiric (GABA), glicina şi acetilcolina, există pe canalele dependente de ligand şi, atunci când sunt ocupate, induc o schimbare conformaţională pentru a deschide canalul.

Semnalele electrice sunt propagate în neuroni, deoarece o schimbare de tensiune pe membrană într-o parte a unui neuron este propagată în alte părţi. Răspândirea pasivă a unei perturbări de tensiune slăbeşte odată cu creşterea distanţei de la sursă, cu excepţia cazului în care procesele dependente de energie amplifică semnalul. Răspândirea pasivă a semnalelor electrice funcţionează bine pe distanţe scurte şi este un mecanism major de propagare a semnalului în dendrite. Cu toate acestea, comunicarea la distanţă lungă în josul axonilor către terminalele nervoase necesită amplificare. Acest lucru se realizează prin generarea de unde de excitaţie cu autopropagare cunoscute sub numele de potenţiale de acţiune.

Un potenţial de acţiune apare în principal din modificările dependente de tensiune ale permeabilităţii membranei la Na+ şi K+ (Figura 7—2). Dacă un stimul depolarizant creşte potenţialul membranei la aproximativ -45 mV, canalele de Na+ dependente de tensiune se deschid, permiţând un influx de Na+ şi o depolarizare suplimentară către ENa (± 50 mV). Zonele din apropiere ale membranei sunt depolarizate până la pragul de activare a canalului Na+, propagând o undă de depolarizare de la locul iniţial. Potenţialul de odihnă este restabilit rapid printr-o combinaţie de evenimente. În primul rând, canalele de Na+ se închid rapid şi rămân într-o stare inactivă până când potenţialul membranei revine la niveluri negative timp de câteva milisecunde. Canalele K+ dependente de tensiune se deschid pe măsură ce potenţialul de membrană devine mai depolarizat, accelerând efluxul de K+ din celule şi conducând potenţialul de membrană înapoi la Ek. Canalele K+ care participă la potenţialul de acţiune se inactivează, de asemenea, dar mai lent decât canalele Na+, permiţând astfel repolarizarea celulară. Schimbătoarele de ioni cu membrană plasmatică şi pompele de ioni asigură menţinerea în continuare a gradienţilor ionici de-a

lungul membranei, prin contracararea fluxurilor de ioni care apar în cursul generării potenţialelor de acţiune.

FIGURA 7-2 Conducerea impulsului nervos printr-o fibră nervoasă nemielinică. În axonul de repaus, există o diferenţă de 70 mV între interiorul axonului şi suprafaţa exterioară a membranei sale (potenţial de repaus). În timpul trecerii impulsului, mai mult Na+ (săgeată groasă) trece în interiorul axonului decât cantitatea de K+ (săgeată subţire) care migrează în direcţia opusă. În consecinţă, polaritatea membranei se modifică (membrana devine relativ pozitivă pe suprafaţa sa interioară), iar potenţialul de repaus este înlocuit cu un potenţial de acţiune (+35 mV aici). (Redesenat, cu permisiune, din Junqueira LC et al, eds. Basic Histology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2003.)

Neuronii transmit semnale chimic către alte celule la sinapse (Figura 7-3). Celulele presinaptice şi postsinaptice sunt izolate electric unele de altele şi separate printr-o despicatură sinaptică îngustă. Semnalizarea prin despicatură are loc prin eliberarea de neurotransmiţători de la terminalul neuronului presinaptic.

Majoritatea neurotransmitatorilor sunt stocati in vezicule sinaptice legate de membrana si sunt eliberati in fanta sinaptica prin exocitoza dependenta de Ca2+. Depolarizarea terminalului nervos deschide canalele de Ca2+ dependente de tensiune, stimulând influxul de Ca2+ şi eliberarea neurotransmiţătorilor. Neurotransmiţătorii difuzează prin despicatură şi se leagă de receptorii de pe canalele ionice dependente de ligand concentrate la membrana postsinaptică. Aceasta produce modificări locale de permeabilitate, modificând potenţialul de membrană al celulei postsinaptice. Dacă răspunsul este depolarizant, poate fi generat un potenţial de acţiune dacă în apropiere există suficiente canale Na+ dependente de tensiune şi potenţialul de membrană a fost ridicat la pragul pentru activarea lor. Canalele ionice dependente de receptor sunt foarte selective pentru un anumit neurotransmiţător şi pentru tipul de ioni pe care îi trec, ceea ce determină dacă generează răspunsuri excitatorii sau inhibitorii. În general, neurotransmiţătorii excitatori, cum ar fi glutamatul, deschid canale cationice care permit influxul de Na+ sau Ca2+ şi generează un potenţial postsinaptic excitator depolarizant. Neurotransmiţătorii inhibitori, cum ar fi GABA şi glicina, deschid canalele Cl- şi generează un potenţial postsinaptic inhibitor, menţinând membrana postsinaptică aproape de ECl (= -70 mV). Terminarea semnalului se realizează prin îndepărtarea neurotransmiţătorului din fanta sinaptică. Acetilcolina este hidrolizată de acetilcolinesteraza la nivelul membranei postsinaptice. Alţi neurotransmiţători, cum ar fi glutamatul, sunt îndepărtaţi de către transportori membranari specifici de pe terminalele nervoase sau celulele gliale.

FIGURA 7-3 Desen schematic al unui terminal sinaptic. Veziculele trec prin membrana presinaptică şi eliberează o substanţă transmiţătoare în fanta sinaptică. (Redesenat, cu permisiune, din Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, ed. 28. McGraw-Hill, 2017.)

Nu toţi receptorii de neurotransmiţători sunt canale ionice. Mulţi receptori sunt cuplati la enzime celulare care reglează nivelurile de mesageri secundari intracelulari pentru a modula funcţia canalelor ionice şi a multor alte proteine celulare. Un mecanism major prin care mesagerii reglează canalele ionice este promovarea fosforilării subunităţilor canalelor. De exemplu, legarea neurotransmiţătorului norepinefrină la receptorii 0-adrenergici activează enzima adenilil ciclază şi stimulează producţia de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). AMPc, la rândul său, activează o protein kinază dependentă de cAMP care poate fosforila canalele de calciu dependente de voltaj. În multe cazuri, acest lucru creşte durata de timp în care canalul rămâne deschis odată ce este activat, rezultând un aflux crescut de Ca2+ prin canal. Alţi receptori de neurotransmiţători, cum ar fi receptorii a1-adrenergici, colinergici muscarinici sau metabotropici pentru glutamat, sunt cuplati la enzima fosfolipaza C, care catalizează hidroliza lipidelor membranare fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat. Legarea neurotransmiţătorului de receptor activează fosfolipaza C pentru a produce doi mesageri secundi: 1,2-diacilglicerol şi inozitol-1,4,5-trifosfat. Diacilglicerolul activează mai multe enzime din familia proteinei kinazei C, dintre care unele fosforilează canalele ionice şi fie le îmbunătăţesc, fie le suprimă funcţia. Inozitol-1,4,5-trifosfat leagă un receptor intracelular care este el însuşi un ionofor de calciu, permiţând eliberarea calciului din rezervele intracelulare în citosol. Acest semnal de calciu activează mai multe enzime dependente de calciu, inclusiv fosfataze şi kinaze, care pot modifica starea de fosforilare şi funcţia mai multor canale ionice şi a altor proteine celulare.

Astrocite

Astrocitele servesc la o varietate de funcţii de sprijin metabolice, imunologice, structurale şi nutriţionale necesare pentru funcţionarea normală a neuronilor. Ei posedă numeroase procese care iradiază din corpul celular, din vasele de sânge şi sinapsele din jur şi umplu spaţiul dintre neuronii din creier şi măduva spinării (Figura 7-4). Astrocitele exprimă canale ionice dependente de voltaj şi ligand şi reglează concentraţiile de K+ şi Ca2+ în spaţiul interstiţial. Multe sinapse sunt investite cu procese astrocitare, iar acest lucru le permite astrocitelor să moduleze neurotransmisia prin reglarea concentraţiilor extracelulare ale acestor cationi. Astrocitele oferă suport structural şi trofic pentru neuroni prin producerea de molecule de matrice extracelulară, cum ar fi laminina şi prin eliberarea de factori de creştere, cum ar fi factorul de creştere a nervilor, factorii de creştere a fibroblastelor şi factorul neurotrofic derivat din creier. Picioarele de capăt ale proceselor astrocitare la nivelul vaselor de sânge oferă locuri pentru eliberarea de citokine şi chemoatractanţi în timpul leziunilor sistemului nervos central (SNC). Astrocitele răspund la leziuni cerebrale prin creşterea dimensiunii şi, în unele cazuri, a numărului, printr-un proces numit astrocitoză reactivă. Această modificare fenotipică se caracterizează printr-o creştere a

celulelor care exprimă proteina acidă glial-fibrilară şi prin sinteza şi eliberarea de citokine care reglează răspunsurile inflamatorii şi intrarea celulelor hematogene în SNC. Astrocitele joacă, de asemenea, un rol important în terminarea răspunsurilor neuronale la glutamat, cel mai abundent neurotransmiţător excitator din creier. În culturile celulare, neuronii mor în prezenţa unor niveluri ridicate de glutamat, cu excepţia cazului în care sunt prezente astrocite. Transportorii de glutamat prezenţi pe membranele celulelor astrocitelor elimină glutamatul din sinapsă. Astrocitele conţin şi glutamin sintază, care transformă glutamatul în glutamina, detoxificând SNC atât glutamatul, cât şi amoniacul.

FIGURA 7—4 Desene ale celulelor neurogliale văzute în lamele colorate prin impregnare metalică. Observaţi că numai astrocitele prezintă picioare vasculare, care acoperă pereţii capilarelor sanguine. (Redesenat, cu permisiune, din Mescher AL. Junqueira's Basic Histology, a 14-a ed. McGraw-Hill, 2016.)

Oligodendrocite şi celule Schwann

Membranele plasmatice ale oligodendrocitelor din SNC şi celulele Schwann din sistemul nervos periferic învelesc axonii. Pentru mulţi axoni, membranele acestor celule gliale sunt înfăşurate strat pe strat în jurul axonului, formând o teacă de mielină (Figura 7-5). Se formează goluri între tecile de mielină din glia vecină şi produc noduri Ranvier unde o mică parte a axonului este expusă spaţiului interstiţial şi unde canalele Na+ dependente de tensiune sunt grupate în membrana axonală. Între noduri, mielina izolează axonul de spaţiul extracelular, permiţând răspândirea eficientă a depolarizării de la un nod la altul. Acest lucru permite potenţialelor de acţiune să se propagă rapid prin sărind de la nod la nod într-un proces numit conducţie saltatorie.

FIGURA 7—5 Mielinizarea axonilor. Stânga sus: Axon nemielinizat. dreapta sus: axon mielinizat. Reţineţi că membrana celulară a celulei Schwann s-a înfăşurat în jurul axonului. De jos: Mielinizarea mai multor axoni din SNC de către un oligodendrogliocit. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

Microglia

Deşi limfocitele şi monocitele din sângele periferic intră din circulaţie şi patrulează SNC, microglia, care se află în SNC, funcţionează ca principalele celule efectoare imune. Ele par a fi derivate din precursori de măduvă osoasă ai liniei macrofage-monocite şi invadează SNC în timpul perioadei perinatale. Celulele microglia sunt activate de leziuni cerebrale, infecţie sau degenerare neuronală. Activarea este caracterizată prin proliferare; migrarea în ţesutul deteriorat; expresia crescută sau de novo a receptorilor de suprafaţă, incluzând CD45 (antigen comun al leucocitelor), MHC clasa I şi clasa II şi receptorii Fc de imunoglobuline; şi secreţia mai multor citokine, intermediari reactivi cu oxigen şi proteinaze. Acest răspuns funcţionează pentru a îndepărta ţesutul mort şi pentru a distruge organismele invadatoare, dar poate contribui la deteriorarea SNC, în special în anumite boli inflamatorii şi degenerative ale SNC.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt funcţiile primare ale neuronilor, astrocitelor şi microgliei?

Ce rol joacă mielina în conducerea axonală?

Ce este responsabil pentru potenţialul membranei de repaus şi pentru generarea potenţialelor de acţiune?

Care sunt unii dintre principalii neurotransmiţători din sistemul nervos şi ce efecte produc aceştia atunci când se leagă de receptorii lor?

NEUROANATOMIE FUNCŢIONALĂ

Pentru a înţelege neuroanatomia, este util să studiem structurile ca părţi ale sistemelor funcţionale.

SISTEM MOTOR

Neuronii motori alfa mari din coarnele ventrale ale măduvei spinării şi nucleii motori ai trunchiului cerebral (nucleul facial, nucleul motor al trigemenului, nucleul ambiguus, nucleul hipoglos) extind axonii în nervii spinali şi cranieni pentru a inerva muşchii scheletici. Deteriorarea acestor neuroni motori inferiori duce la pierderea tuturor mişcărilor voluntare şi reflexe, deoarece ei compun ieşirea sistemului motor. Neuronii din girusul precentral şi regiunile corticale învecinate (neuronii motori superiori) trimit axonii

să facă sinapse cu neuronii motori inferiori. Axonii din aceşti neuroni motori superiori compun tracturile corticospinale şi corticobulbare. Cortexul motor şi măduva spinării sunt conectate cu alţi nuclei motorii cerebrali şi trunchiului cerebral profund, inclusiv nucleul caudat, putamenul, globul pallidus, nucleii roşii, nucleii subtalamici, substanţa neagră, nucleii reticulari şi neuronii cerebelului. Neuronii din aceste structuri sunt diferiţi de neuronii motorii corticali (piramidali) şi sunt numiţi neuroni extrapiramidali. Multe părţi ale cortexului cerebral sunt conectate prin tracturi de fibre de cortexul motor primar. Aceste conexiuni sunt importante pentru modelele complexe de mişcare şi pentru coordonarea răspunsurilor motorii la stimulii senzoriali.

Neuroni motori inferiori şi muşchii scheletici

Anatomie

Fiecare axon al neuronului motor alfa contactează până la aproximativ 200 de fibre musculare şi împreună constituie unitatea motorie (Figura 7-6). Axonii neuronilor motori se amestecă pentru a forma rădăcini ventrale spinale, plexuri şi nervi periferici. Muşchii sunt inervaţi din segmente specifice ale măduvei spinării şi fiecare muşchi este alimentat de cel puţin două rădăcini. Fibrele motorii sunt rearanjate în plexuri, astfel încât majoritatea muşchilor sunt alimentaţi de un nerv periferic. Astfel, distribuţia slăbiciunii musculare diferă în leziunile rădăcinii spinale şi ale nervilor periferici.

Fiziologie

Neuronii motori inferiori sunt calea comună finală pentru toate mişcările voluntare. Prin urmare, deteriorarea neuronilor motori inferiori sau a axonilor acestora provoacă slăbiciune flască a muşchilor inervaţi. În plus, tonusul muscular sau rezistenţa la mişcarea pasivă este redusă, iar reflexele tendinoase profunde sunt afectate sau pierdute. Reflexele tendinoase şi tonusul muscular depind de activitatea motoneuronilor alfa (Figura 7-7), de receptorii senzoriali specializaţi cunoscuţi sub numele de fusuri musculare şi de neuronii motori gamma mai mici ai căror axoni inervează fusurile. Unii motoneuroni gamma sunt activi în repaus, făcând fibrele fusului întinse şi sensibile la întindere. Atingerea tendonului întinde fusurile, ceea ce îi determină să trimită impulsuri care activează neuronii motori alfa. Acestea la rândul lor se declanşează, producând contracţia musculară scurtă observată în timpul reflexului miotactic de întindere. Neuronii motori alfa ai muşchilor antagonişti sunt simultan inhibaţi prin fenomenul de inhibiţie reciprocă. Atât neuronii motori alfa cât şi gama sunt influenţaţi de sistemele de fibre descendente, iar starea lor de activitate determină nivelul de tonus şi activitatea reflexului de întindere.

reflex de întindere. Întinderea stimulează fusul muscular, iar impulsurile trec în sus prin fibra Ia pentru a excita neuronul motor. De asemenea, stimulează organul tendonului Golgi, iar impulsurile care trec prin fibra Ib activează interneuronul pentru a elibera mediatorul inhibitor glicina. Cu o întindere puternică, hiperpolarizarea rezultată a neuronului motor este atât de mare încât se opreşte descărcarea. (Redesenat, cu permisiune, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Fiecare punct de contact dintre terminalul nervos şi mușchiul scheletic formează o sinapsă specializată cunoscută sub numele de joncțiune neuromusculară compusă din terminalul nervos motor presinaptic şi o placă terminală postsinaptică a motorului (Figura 78). Terminalele presinaptice stochează vezicule sinaptice care conțin neurotransmițătorul acetilcolină. Cantitatea de neurotransmițător dintr-o veziculă constituie o cantitate de neurotransmițător. Potențialele de acțiune depolarizează terminalul nervos motor, deschizând canalele de calciu dependente de tensiune şi stimulând eliberarea dependentă de calciu a neurotransmițătorului de la terminal. Acetilcolina eliberată traversează fanta sinaptică până la membrana postsinaptică (placa de capăt), unde se leagă de receptorii colinergici nicotinici. Aceşti receptori sunt canale cationice dependente de ligand şi, prin legarea de acetilcolină, permit intrarea sodiului extracelular în placa terminală a motorului. Aceasta depolarizează placa de capăt a motorului, care, la rândul său, depolarizează fibra musculară prin activarea canalelor de sodiu dependente de tensiune. După activare, receptorii colinergici sunt inactivați rapid, reducând intrarea sodiului. Ei rămân inactivi până când acetilcolina se disociază de receptor. Acest lucru este facilitat de enzima acetilcolinesteraza, care hidrolizează acetilcolina şi este prezentă în zona postsinaptică.

Membrana musculara postsinaptica

FIGURA 7-8 Locurile de implicare în tulburările de transmitere neuromusculară. Stânga: Normal

2+

transmiterea implică un influx de calciu (Ca) indus de depolarizare prin canale dependente de tensiune. Aceasta stimulează eliberarea de acetilcolină (ACh) din veziculele sinaptice din zona activă şi în fanta sinaptică. ACh se leagă de receptorii ACh şi depolarizează membrana musculară postsinaptică. Dreapta: Tulburările transmisiei neuromusculare rezultă din blocarea canalelor de Ca (sindromul Lambert-Eaton 2+

sau antibiotice aminoglicozide), afectarea eliberării ACh mediată de Ca (toxina botulină) sau internalizarea indusă de anticorpi şi degradarea receptorilor ACh (miastenia gravis). (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Transmiterea neuromusculară poate fi perturbată în mai multe moduri (vezi Figura 78). În sindromul miastenic Lambert-Eaton, anticorpii la canalele de calciu inhibă intrarea calciului în terminalul nervos şi reduc eliberarea de neurotransmiţători. În aceste cazuri, stimularea nervoasă repetitivă facilitează acumularea de calciu la nivelul terminalului nervos şi creşte eliberarea de acetilcolină. Din punct de vedere clinic, muşchii membrelor sunt slabi, dar dacă se menţine contracţia, puterea creşte. Din punct de vedere electrofiziologic, amplitudinea răspunsului muscular creşte la stimularea nervoasă repetitivă. Antibioticele aminoglicozide afectează, de asemenea, funcţia canalului de calciu şi provoacă un sindrom similar. Toxinele proteolitice produse de Clostridium botulinum scindează proteinele presinaptice specifice, prevenind eliberarea neurotransmiţătorilor atât la sinapsele colinergice neuromusculare, cât şi la cele parasimpatice. Ca rezultat, pacienţii cu botulism dezvoltă slăbiciune, vedere încețoșată, diplopie, ptoză şi pupile mari nereactive. În miastenia gravis, autoanticorpii la receptorul nicotinic de acetilcolină (AChR) blochează neurotransmisia prin inhibarea funcţiei receptorului şi prin activarea lizei mediată de complement a membranei postsinaptice. Miastenia gravis este discutată mai detaliat mai târziu în acest capitol.

Nervii motori exercită influenţe trofice asupra muşchilor pe care îi inervează. Muşchii denervaţi suferă o atrofie marcată, pierzând mai mult de jumătate din volumul iniţial în 2-3 luni. Fibrele nervoase sunt, de asemenea, necesare pentru a organiza placa de capăt musculară şi pentru a grupa receptorii colinergici în acea regiune. Receptorii din fibrele denervate nu se grupează şi se răspândesc pe membrana musculară. Fibrele musculare dintr-o unitate motorie denervată se pot descărca apoi spontan, dând naştere la o strângere vizibilă (fasciculaţie) într-o porţiune a unui muşchi. De asemenea, fibrele individuale se pot contracta spontan, dând naştere la fibrilaţii, care nu sunt vizibile pentru examinator, dar pot fi detectate prin electromiografie. Fibrilaţiile apar de obicei la 7-21 de zile după afectarea neuronilor motori inferiori sau a axonilor acestora.

PUNCTUL DE VERIFICARE

De unde emană neuronii motori inferiori şi spre unde trimit

axonii?

Descrieţi patru mecanisme care pot perturba funcţia

joncţiunea neuromusculară.

Neuroni motori superiori

Anatomie

Cortexul motor este regiunea din care mişcările pot fi provocate de stimuli electrici (Figura 7-9). Aceasta include zona motorie primară (zona Brodmann 4), cortexul premotor (zona 6), cortexul motor suplimentar (porţiunile mediale ale 6) şi cortexul senzorial primar (zonele 3, 1 şi 2). În cortexul motor, grupurile de neuroni sunt organizate în coloane

verticale, iar grupurile discrete controlează contracţia muşchilor individuali. Mişcările planificate şi cele ghidate de stimuli senzoriali, vizuali sau auditivi sunt precedate de descărcări din cortexele prefrontale, somatosenzoriale, vizuale sau auditive, care sunt apoi urmate de descărcări ale celulelor piramidale ale cortexului motor care apar cu câteva milisecunde înainte de începerea mişcării.

Neuronii motori corticali contribuie cu axonii care converg în corona radiata şi coboară în membrul posterior al capsulei interne, pedunculii cerebrali, pontul ventral şi medulara. Aceste fibre constituie tracturile cortico-spinale şi corticobulbare şi împreună sunt cunoscute sub denumirea de fibre de neuron motor superior (Figura 7-10). Pe măsură ce coboară prin diencefal şi trunchiul cerebral, fibrele se separă pentru a inerva nucleii motori extrapiramidali şi ai nervilor cranieni. Neuronii motori inferiori ai trunchiului cerebral primesc input de la fibre corticobulbare încrucişate şi neîncrucişate, deşi neuronii care inervează muşchii faciali inferiori primesc în primul rând fibre încrucişate.

Trunchi

Girus paracentral

Cortexul motor

Membrul inferior

Membru superior

Câmpul ochilor

Inervaţia muşchilor oculari -

Genul capsulei interne

Faţă

III N. nucleu^

nucleu roşu -

Substantia nigra— Penduncul cerebral

Membrul posterior al capsulei interne

V N. nucleu motor

VII N. nucleu

VN

VII N.'

XII N. nucleu

Nucleus ambiguus

Piramidă

Decusatie motorie

Fibre corticospinale laterale neîncrucișate

Membru superior

Mezencefalul

Pons

Medulara

Talamus dorsal

Nervi motori - pentru membrul superior

Mărirea colului uterin

Încrucișat lateral — tractul corticospinal

Tractul corticospinal ventral

Mărirea lombo-sacrală

Nervi motori pentru membrul inferior

FIGURA 7-10 Ilustrare schematică a căilor de neuron motor superior. (Redesenat, cu permisiune, din

Ropper AH şi colab., eds. Adams şi Principiile lui Victor de neurologie, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2014.)

În medula ventrală, fibrele corticospinale rămase se desfăşoară într-un tract care are formă piramidală în secţiune transversală - deci, denumirea de tract piramidal. La capătul inferior al medulei, majoritatea fibrelor decusează, deşi proporţia fibrelor încrucişate şi neîncrucişate variază oarecum de la indivizi. Cea mai mare parte a acestor fibre coboară ca fibre încrucişate în tractul corticospinal lateral al măduvei spinării.

Diferite grupuri de neuroni din cortex controlează grupurile musculare ale feţei, braţului şi piciorului contralateral. Neuronii din apropierea capătului ventral al şanţului central controlează muşchii faciali, în timp ce neuronii de pe suprafaţa medială a emisferei controlează muşchii picioarelor (vezi Figura 7-10). Deoarece mişcările feţei, limbii şi mâinii sunt complexe la om, o mare parte a cortexului motor este dedicată controlului lor. O organizare somatotopică este, de asemenea, evidentă în tractul corticospinal lateral al cordonului cervical, unde fibrele către neuronii motori care controlează muşchii picioarelor se află lateral şi fibrele către neuronii motori cervicali se află medial.

Fiziologie

Neuronii motori superiori sunt calea comună finală între structurile corticale şi subcorticale, cum ar fi ganglionii bazali, în planificarea, iniţierea, secvenţierea şi modularea tuturor mişcărilor voluntare. S-au învăţat multe despre funcţia normală a neuronilor motori superiori prin studiul animalelor şi oamenilor cu leziuni focale ale creierului. Căile de neuron motor superior pot fi întrerupte în cortex, substanţă albă subcorticală, capsula internă, trunchiul cerebral sau măduva spinării. Leziunile unilaterale ale neuronilor motori superiori economisesc muşchii inervaţi de neuronii motori inferiori care primesc aport cortical bilateral, cum ar fi muşchii ochilor, maxilarului, feţei superioare, faringelui, laringelui, gâtului, toracelui şi abdomenului. Spre deosebire de paralizia rezultată din leziunile neuronului motor inferior, paralizia leziunilor neuronului motor superior este rareori completă pentru o perioadă prelungită de timp. Leziunile acute, în special ale măduvei spinării, cauzează adesea paralizie flască şi absenţa reflexelor spinale la toate segmentele de sub leziune. În cazul leziunilor măduvei spinării, această stare este cunoscută sub numele de şoc spinal. După câteva zile până la săptămâni, apare o stare cunoscută sub numele de spasticitate, care se caracterizează prin creşterea tonusului şi reflexe hiperactive de întindere. O secvenţă de evenimente similară, dar mai puţin frapantă, poate apărea în cazul leziunilor cerebrale acute.

Leziunile neuronului motor superior provoacă un model caracteristic de slăbiciune a membrelor şi modificarea tonusului. Muşchii antigravitaţionali ai membrelor devin mai

activi în comparaţie cu alţi muşchi. Braţele tind să adopte o postură flectată, pronată, iar picioarele devin extinse. În schimb, muşchii care mută membrele din această postură (extensorii braţelor şi flexorii picioarelor) sunt de preferinţă slăbiţi. Tonusul este crescut în muşchii antigravitaţionali (flexori ai braţelor şi extensori ai picioarelor), iar dacă aceşti muşchi sunt întinşi rapid, ei răspund printr-o prindere bruscă, urmată de o creştere rapidă şi apoi scăderea rezistenţei pe măsură ce mişcarea pasivă continuă. Această secvenţă constituie fenomenul „cuţit închizător". Clonusul – o serie de contracţii musculare involuntare ca răspuns la întinderea pasivă – poate fi prezent, în special în cazul leziunilor măduvei spinării.

Leziunile pure ale tractului piramidal la animale provoacă slăbiciune temporară fără spasticitate. La om, leziunile pedunculilor cerebrali provoacă, de asemenea, paralizie uşoară fără spasticitate. Se pare că controlul tonusului este mediat de alte tracturi, în special de căile corticoruro-spinale şi corticoreticulo-spinale. Acest lucru poate explica de ce gradele de slăbiciune şi spasticitate adesea nu corespund la pacienţii cu leziuni ale neuronului motor superior.

Distribuţia paraliziei rezultate din leziunile neuronului motor superior variază în funcţie de localizarea leziunii. Leziunile deasupra pontului afectează mişcările feţei inferioare, braţului şi piciorului contralateral. Leziunile de sub pons cruţă faţa. Leziunile capsulei interne afectează adesea mişcările contralaterale ale feţei, braţului şi piciorului în mod egal, deoarece fibrele motorii sunt strâns împreună în această regiune. În schimb, leziunile cortexului sau ale substanţei albe subcorticale tind să afecteze diferenţial membrele şi faţa, deoarece fibrele motorii sunt răspândite pe o zonă mai mare a creierului. Leziunile cerebrale bilaterale provoacă slăbiciune şi spasticitate a muşchilor cranieni, trunchiului şi membrelor, ceea ce duce la disartrie, disfonie, disfagie, pareză bifacială şi uneori plâns şi râs reflexiv (paralizie pseudobulbară).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Definiţi cortexul motor şi descrieţi organizarea acestuia.

Fibre din ce nuclei şi în ce tracturi constituie neuronii motori superiori? Care este calea lor?

Descrieţi organizarea somatotopică a neuronilor motori din cortex.

Care sunt caracteristicile slăbiciunii şi tonusului în leziunile neuronului motor superior?

Cum este afectată distribuţia paraliziei şi spasticităţii de localizarea unei leziuni de neuron motor superior?

Cerebel

Anatomie

Cortexul cerebelos poate fi împărţit în trei regiuni anatomice (Figurile 7-11A şi 7-11B). Lobul anterior se află rostral faţă de fisura primară şi include restul vermisului. Primeşte

input proprioceptiv de la mușchi și tendoane prin intermediul tractului spinocerebelos dorsal și ventral și influențează postura, tonusul muscular și mersul. Lobul posterior, care alcătuiește restul emisferelor cerebeloase, primește aport major din cortexul cerebral prin nucleii pontini și pedunculii cerebelosi medii și este important pentru coordonarea și planificarea mișcărilor voluntare calificate inițiate din cortexul cerebral. Lobul floculonodular (vezi Figura 7-11B), compus din flocul și nodulul vermisului, are conexiuni cu nucleii vestibulari și este important pentru controlul posturii și mișcării ochilor.

FIGURA 7-11 Diviziunile anatomice ale cerebelului în vedere sagitală mijlocie: (A) desfășurată (săgeți) și (B) văzută din spate. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Majoritatea eferentelor din cortexul cerebelos se proiectează către nucleele cerebeloase profunde, care, la rândul lor, se proiectează către creier și trunchi cerebral prin două căi principale (Figura 7-12). Proiecțiile directe de la flocul și nodul către nucleii vestibulari calibrează răspunsurile vestibuloculare. Nucleul fastigial primește input de la vermis și trimite fibre către nucleii vestibulari bilaterali și nucleii reticulari ai ponsului și medularului prin pedunculii cerebelosi inferiori. Alte regiuni ale cortexului cerebelos trimit fibre către nucleii dintați, emboliformi și globozați, ale căror eferente formează pedunculii cerebelosi superiori, pătrund în puțul superior, decusează complet în mezencefalul inferior și călătoresc către

nucleul roșu contralateral. La nucleul roșu, unele fibre se termină, în timp ce altele urcă spre nucleul ventrolateral al talamusului, unde neuronii talamici trimit fibre eferente ascendente către cortexul motor al aceleiași părți. Un grup mai mic de fibre coboară după decusație în mijlocul creierului și se termină în nucleii reticulari ai trunchiului cerebral inferior. Astfel, cerebelul controlează mișcarea prin conexiuni cu cortexul motor cerebral și nucleii trunchiului cerebral.

FIGURA 7-12 Conexiuni cerebeloase în pedunculii cerebelosi superior, mijlociu și inferior. Pedunculii sunt indicați prin umbrire maro închis, iar zonele către și dinspre care se proiectează prin umbrire albastră. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Fiziologie

Cerebelul este responsabil pentru coordonarea grupelor musculare, controlul poziției și mersului și reglarea tonusului muscular. În loc să provoace paralizie, afectarea cerebelului interferează cu îndeplinirea sarcinilor motorii. Manifestarea majoră a bolii cerebeloase este ataxia, în care mișcările simple sunt întârziate la debut și ratele lor de accelerare și

decelerare sunt scăzute, rezultând tremor de intenţie şi dismetrie („depăşire”). Leziunile emisferelor cerebeloase afectează membrele, producând ataxia membrelor, în timp ce leziunile de pe linia mediană afectează muşchii axiali, provocând ataxie trunchială şi de mers şi tulburări ale mişcării ochilor. Leziunile cerebeloase sunt adesea asociate cu hipotonie ca urmare a scăderii activităţii neuronilor motori alfa şi gama. Dacă o leziune a cerebelului sau a pedunculilor cerebelosi este unilaterală, semnele ataxiei membrelor apar pe aceeaşi parte cu leziunea. Cu toate acestea, dacă leziunea se află dincolo de decusaţia fibrelor cerebeloase eferente din mezencefal, semnele clinice sunt pe partea opusă leziunii.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este rolul general al cerebelului?

Care sunt regiunile anatomice ale cerebelului, ce controlează ele şi prin ce alte regiuni ale creierului realizează conexiuni?

Care sunt consecinţele leziunii cerebelului şi ce simptome şi semne sunt observate la pacienţii cu leziuni cerebeloase?

Sub ce punct se manifestă leziunile cerebeloase unilaterale pe partea opusă?

Ganglionii bazali

Anatomie

Câţiva nuclei subcorticali, talamici şi trunchiului cerebral sunt critici pentru reglarea mişcării voluntare şi menţinerea posturii. Acestea includ ganglionii bazali (adică, nucleul caudat şi putamen [corpus striatum]) (Figura 7-13), globus pallidus, substanţa nigra şi nucleii subtalamici. Acestea includ, de asemenea, nucleii roşii şi nucleii reticulari mezencefalici. Căile majore care implică ganglionii bazali formează trei circuite neuronale. Prima este ansa cortical-bazal-ganglionar-talamico-corticală. Intrările în principal din cortexele premotorii, motorii primare şi senzitive primare (vezi Figura 7-9, zonele 1, 2, 3, 4 şi 6) se proiectează către corpul striat, care trimite fibre către porţiunile mediale şi laterale ale globului pallidus. Fibrele din globul pallidus formează ansa şi fasciculus lenticularis, care trec prin capsula internă şi se proiectează pe nucleii talamici ventral şi intralaminar. Axonii din aceşti nuclei se proiectează către cortexele premotorii şi motorii primare (zonele 4 şi 6), completând bucla. În a doua buclă, substanţa neagră trimite fibre dopaminergice către corpul striat, care are conexiuni reciproce cu substanţa neagră. Substanţa nigra se proiectează şi în talamusul ventromedial. A treia buclă este compusă din conexiuni reciproce între globul pallidus şi nucleul subtalamic. Nucleul subtalamic trimite, de asemenea, eferente către substanţa neagră şi corpul striat.

FIGURA 7—13 Reprezentarea schematică a principalelor conexiuni ale ganglionilor bazali. Liniile continue indică căile excitatorii; liniile întrerupte indică căi inhibitorii. Emiţătorii sunt indicaţi în căi, unde sunt cunoscuţi. (DA, dopamină; Glu, glutamat.)

Acetilcolina este transmiţătorul produs de interneuronii din striat (adică, putamenul şi nucleul caudat, care au conexiuni similare). (ES, segment extern; IS, segment intern; SNPC, substantia nigra, pars compacta; SNPR, substantia nigra, pars reticulate.) Nucleul subtalamic se proiectează şi pe pars compacta a substanţei negre; această cale a fost omisă pentru claritate. (Redesenat, cu permisiune, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Fiziologie

Circuitele ganglionilor bazali reglează iniţierea, amplitudinea şi viteza mişcărilor. Bolile ganglionilor bazali provoacă anomalii ale mişcării şi sunt cunoscute în mod colectiv sub numele de tulburări de mişcare. Ele sunt caracterizate prin deficite motorii (bradikinezie, akinezie, pierderea reflexelor posturale) sau activare anormală a sistemului motor, rezultând rigiditate, tremor şi mişcări involuntare (coree, atetoză, balism şi distonie).

Mai mulţi neurotransmiţători se găsesc în ganglionii bazali, dar rolul lor în stările de boală este doar parţial înţeles. Acetilcolina este prezentă în concentraţii mari în corpul striat, unde este sintetizată şi eliberată de neuronii mari Golgi tip 2 (Figura 7-14). Acetilcolina acţionează ca un transmiţător excitator la neuronii striatali spinoşi de dimensiuni medii care sintetizează şi eliberează neurotransmiţătorul inhibitor GABA şi se proiectează în globul pallidus. Dopamina

este sintetizat de neuronii substanţei negre, ai căror axoni formează calea nigrostriatală care se termină în corpul striat. Dopamina eliberată de aceste fibre inhibă neuronii GABAergici striati. În boala Parkinson, degenerarea neuronilor nigrali duce la pierderea inhibiţiei dopaminergice şi la un exces relativ al activităţii colinergice. Aceasta creşte producţia GABAergică din striat şi contribuie la lipsa de mişcare care este o manifestare cardinală a bolii. Anticolinergicele şi agoniştii dopaminergici tind să restabilească echilibrul normal al aporturilor colinergice şi dopaminergice striatale şi sunt eficienţi în tratament. Patogenia bolii Parkinson este discutată mai târziu în acest capitol.

FIGURA 7—14 Anatomia neurochimică simplificată a ganglionilor bazali. Neuronii dopaminergici (DA) exercită un efect inhibitor net, iar neuronii acetilcolinei (ACh) exercită un efect excitator net asupra producţiei GABAergice din striat. În boala Parkinson, neuronii DA degenerează. Efectul net este o creştere a producţiei GABAergice din striat. (Redesenat, cu permisiunea, din Greenberg DA et al, eds. Clinical Neurology, a 5-a ed. McGraw-Hill, 2002.)

Boala Huntington este moştenită ca o tulburare autosomal dominantă. Când boala apare mai târziu în viaţă, pacienţii dezvoltă mişcări involuntare, rapide şi sacadate (coree) şi mişcări lente de zvârcolire a membrelor proximale şi a trunchiului (atetoză). Când boala apare mai devreme în viaţă, pacienţii dezvoltă semne de

parkinsonism cu tremor (cogwheeeling) şi rigiditate. Neuronii spinoşi GABAergici ai striatului degenerează de preferinţă, rezultând o scădere netă a producţiei GABAergice din striat. Acest lucru contribuie la dezvoltarea coreei şi atetozei. Antagoniştii dopaminergici, care blochează inhibarea neuronilor striatali rămaşi de către fibrele striatale dopaminergice, reduc mişcările involuntare. Neuronii din straturile profunde ale cortexului cerebral degenerează, de asemenea, la începutul bolii, iar mai târziu acest lucru se extinde la alte regiuni ale creierului, inclusiv hipocampul şi hipotalamusul. Astfel, boala se caracterizează prin deficite cognitive şi tulburări psihice pe lângă tulburarea de mişcare.

Gena pentru boala Huntington este localizată pe cromozomul 4p şi codifică o proteină de 3144 aminoacizi, huntingtina, care este exprimată pe scară largă şi interacţionează cu mai multe proteine implicate în traficul intracelular şi endocitoză, transcripţia genelor şi semnalizarea intracelulară. Proteina conţine o repetare trinucleotidă (CAG) de 11-34 de copii care codifică un domeniu de poliglutamină şi este extinsă la pacienţii cu boală. Ştergerea genei la şoareci provoacă moartea embrionară, în timp ce animalele heterozigote sunt sănătoase. Şoarecii transgenici cu o repetiţie extinsă dezvoltă o tulburare neurodegenerativă, ceea ce sugerează că boala rezultă din efectul toxic al unei mutaţii de creştere a funcţiei.

Mecanismele prin care huntingtina mutantă provoacă boală nu sunt sigure. Proteina mutantă este degradată, iar fragmentele rezultate care conţin repetările glutaminei formează agregate, care se depun în incluziuni nucleare şi citoplasmatice. Aceste fragmente se pot lega anormal de alte proteine şi pot interfera cu procesarea normală a proteinelor sau pot perturba funcţia mitocondrială. Fragmentele nucleare pot interfera cu funcţiile nucleare, cum ar fi expresia genelor. De exemplu, în cortexul cerebral, huntingtina mutantă reduce producţia de factor neurotrofic derivat din creier prin suprimarea transcripţiei acestuia. În plus, huntingtina normală este protectoare pentru neuronii corticali şi striatali şi blochează procesarea procaspazei 9, reducând astfel apoptoza (moartea celulară programată). Prin urmare, atât pierderea suportului neurotrofic, cât şi activitatea sporită a caspazei ar putea promova pierderea celulelor striatale în boala Huntington.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt nucleii componente ai ganglionilor bazali şi care este rolul lor funcţional?

Care sunt consecinţele clinice ale leziunilor în ganglionii bazali?

Care sunt unii dintre neurotransmiţătorii din ganglionii bazali şi care este rolul lor în tulburările funcţiei ganglionilor bazali?

SISTEMUL SOMATOSENZORIAL

Căile somatosenzoriale oferă informaţii despre atingere, presiune, temperatură, durere, vibraţii şi poziţia şi mişcarea părţilor corpului. Aceste informaţii sunt transmise nucleilor talamici şi integrate în cortexul senzorial al lobilor parietali pentru a oferi conştientizarea

senzaţiei. Informaţiile sunt, de asemenea, transmise neuronilor motori corticali pentru a ajusta mişcările fine şi pentru a menţine postura. Unele fibre senzoriale ascendente, în special fibrele dureroase, intră în creierul mediu şi se proiectează spre amigdala şi cortexul limbic, unde contribuie la răspunsurile emoţionale la durere. În măduva spinării, stimulii dureroşi activează căi locale care induc declanşarea neuronilor motori inferiori şi provoacă o retragere reflexă. Astfel, căile somatosenzoriale oferă informaţii tactile, ghidează mişcarea şi servesc funcţii de protecţie.

Anatomie

O varietate de organe terminale specializate şi terminaţii nervoase libere transduc stimulii senzoriali în semnale neuronale şi iniţiază declanşarea fibrelor nervoase senzoriale. Fibrele care mediază senzaţia cutanată de la trunchi şi membre se deplasează în nervii senzoriali sau senzorimotori mixţi către măduva spinării (Figura 7-15). Nervii senzitivi cutanaţi conţin fibre A6 mielinice mici care transmit informaţii despre durere şi temperatură, fibre mielinice mai mari care mediază senzaţia de atingere şi presiune şi mai multe dureri nemielinice şi fibre C autonome. Fibrele proprioceptive mielinizate şi fibrele fusului muscular aferent şi eferent sunt transportate în nervii senzoriomotori mai mari. Corpurile celulare ale neuronilor senzoriali se află în ganglionii rădăcinii dorsale, iar proiecţiile lor centrale intră în măduva spinării prin rădăcinile spinale dorsale. Inervaţia pielii, a muşchilor şi a ţesutului conjunctiv din jur este segmentară şi fiecare rădăcină inervează o regiune a pielii cunoscută sub numele de dermatom (Figura 7-16). Corpurile celulare ale neuronilor senzoriali care inervează faţa se află în ganglionul trigemen şi îşi trimit proiecţiile centrale în nervul trigemen către trunchiul cerebral. Inervaţia trigemenului feţei este subdivizată în trei regiuni, fiecare inervată de una dintre cele trei diviziuni ale nervului trigemen.

Rădăcinile dorsale intră în cornul dorsal al măduvei spinării (vezi Figura 7-15). Fibrele mielinice mari se împart în ramuri ascendente şi descendente şi fie fac sinapse cu neuronii gri dorsali în cadrul câtorva segmente de cordon, fie călătoresc în coloanele dorsale, terminând în nucleii gracili sau cuneaţi ai medulului inferior de pe aceeaşi parte. Neuronii secundari ai cornului dorsal trimit, de asemenea, axoni în sus pe coloanele dorsale. Fibrele din coloanele dorsale sunt deplasate medial pe măsură ce se adaugă fibre noi, astfel încât în cordonul cervical, fibrele picioarelor sunt situate medial, iar fibrele braţului lateral (vezi Figura 7-15). Nucleii gracili şi cuneaţi trimit fibre care traversează linia mediană în medulă şi urcă spre talamus ca lemniscul medial (Figura 7-17). Sistemul coloană dorsală-lemniscal transportă informaţii despre presiune, poziţia membrelor, vibraţie, direcţia de mişcare, recunoaşterea texturii şi formei şi discriminarea în două puncte.

Nervul senzorial

FIGURA 7—17 Căile senzoriale care transmit atingerea, presiunea, vibraţia, poziţia articulaţiei, durerea şi senzaţia de temperatură. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Fibrele subţiri mielinice şi nemielinice intră în porţiunea laterală a cornului dorsal şi fac sinapse cu neuronii spinali dorsali în unul sau două segmente. Majoritatea fibrelor secundare din aceste celule se traversează în comisura spinală anterioară şi urcă în măduva spinării anterolaterală ca tracturi spinotalamice laterale. Fibrele care se încrucişează sunt adăugate în partea interioară a tractului, astfel încât în cordonul cervical, fibrele picioarelor să fie situate superficial, iar fibrele braţului mai adânc. Aceste fibre transportă informaţii despre durere, temperatură şi senzaţie de atingere.

Senzaţia de la faţă este purtată de fibrele senzoriale trigeminale care intră în puţ şi coboară spre medular şi cordonul cervical superior (Figura 7-18). Fibrele care transportă informaţii despre durere şi senzaţia de temperatură se termină în nucleul tractului spinal al nervului cranian V, care este continuu cu cornul dorsal al cordonului cervical. Informaţiile de atingere, presiune şi posturală sunt transmise de fibre care se termină în nucleii senzoriali şi mezencefalici principali ai nervului trigemen. Axonii care provin din nucleii trigemenului traversează linia mediană şi urcă ca lemniscul trigemenului chiar medial faţă de tractul spinotalamic. Fibrele din tractul spinotalamic, lemniscul medial şi lemniscul trigemenului se contopesc în mezencefal şi se termină, împreună cu fibrele senzoriale care urcă din măduva spinării, în nucleii talamici posteriori, în principal în nucleul ventral posterolateralis. Aceşti nuclei talamici se proiectează către cortexul somatosenzorial primar (vezi Figura 7-9, zonele 3, 1 şi 2) şi către o a doua zonă somatosenzorială de pe malul superior al fisurii silviane (şanţul cerebral lateral). Regiunea somatosenzorială primară este organizată somatotopic ca şi cortexul motor primar.

Tractul şi nucleul mezencefalic

FIGURA 7-18 Desen schematic al sistemului trigemen. (Redesenat, cu permisiune, din Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, ed. 28. McGraw-Hill, 2017.)

Fiziologie

Durere

Terminaţiile nervoase libere ale fibrelor C nemielinizate şi ale fibrelor A6 mielinizate de diametru mic din piele transmit informaţii senzoriale ca răspuns la stimuli chimici, termici şi mecanici. Stimularea intensă a acestor terminaţii nervoase evocă senzaţia de durere. Spre deosebire de piele, majoritatea ţesuturilor profunde sunt relativ insensibile la stimuli chimici sau nocivi. Cu toate acestea, afecţiunile inflamatorii pot sensibiliza aferentele senzoriale din ţesuturile profunde pentru a evoca durere la stimularea mecanică. Această sensibilizare pare să fie mediată de bradikinină, prostaglandine şi leucotriene eliberate în timpul răspunsului inflamator. Informaţiile din fibrele aferente primare sunt transmise prin ganglionii senzoriali către cornul dorsal al măduvei spinării şi apoi către tractul spinotalamic contralateral, care se conectează la neuronii talamici care se proiectează către cortexul somatosenzorial.

Deteriorarea acestor căi produce un deficit în discriminarea durerii şi a temperaturii şi poate produce, de asemenea, senzaţii dureroase anormale (disestezii), de obicei în zona pierderii senzoriale. O astfel de durere este denumită durere neuropatică şi are adesea o calitate ciudată de arsură, furnicături sau şoc electric. Poate apărea din mai multe mecanisme. Fibrele nervoase periferice deteriorate devin foarte mecanosensibile şi se pot declanşa spontan fără stimulare cunoscută. De asemenea, ei dezvoltă sensibilitate la norepinefrina eliberată de neuronii postganglionari simpatici. Impulsurile electrice se pot răspândi anormal de la o fibră la alta (conducţie efaptică), sporind declanşarea spontană a mai multor fibre. Neuropeptidele eliberate de nervii lezaţi pot recruta o reacţie inflamatorie care stimulează durerea. În cornul dorsal, neuronii spinali denervaţi pot deveni spontan activi. În creier şi măduva spinării, reorganizarea sinaptică are loc ca răspuns la leziuni şi poate scădea pragul durerii. În plus, inhibarea căilor care modulează transmiterea informaţiilor senzoriale în măduva spinării şi trunchiul cerebral poate promova durerea neuropatică.

Circuitele de modulare a durerii exercită o influenţă majoră asupra intensităţii percepute a durerii. O astfel de cale (Figura 7-19) este compusă din celule din substanţa cenuşie periaqueductală a mezencefalului care primesc aferente din cortexul frontal şi hipotalamus şi se proiectează către neuronii medulari rostroventral. Acestea la rândul lor se proiectează în substanţa albă dorsolaterală a măduvei spinării şi se termină pe dorsal

neuronii cornului. Căi descendente suplimentare apar din alţi nuclei ale trunchiului cerebral (locus ceruleus, nucleul rafe dorsal şi nucleul reticularis gigantocellularis). Neurotransmiţătorii majori utilizaţi de aceste sisteme includ endorfinele, serotonina şi norepinefrina, oferind justificarea utilizării opioidelor, agoniştilor serotoninei şi inhibitorilor recaptării serotoninei şi norepinefrinei în tratamentul durerii.

Propriocepţia şi simţul vibratoriu

Receptorii din muşchi, tendoane şi articulaţii oferă informaţii despre presiunea profundă şi despre poziţia şi mişcarea părţilor corpului. Acest lucru vă permite să determinaţi

dimensiunea, greutatea, forma şi textura unui obiect. Informaţiile sunt transmise măduvei spinării prin fibre mari mielinice Aa şi A0 şi către talamus prin sistemul coloana dorsală-lemniscal. Detectarea vibraţiilor necesită detectarea atingerii şi schimbări rapide ale presiunii profunde. Aceasta depinde de mai multe fibre cutanate şi senzoriale profunde şi este afectată de leziuni ale nervilor periferici multipli, coloanelor dorsale, lemniscului medial sau talamusului, dar rareori de leziuni ale nervilor unici. Simţul vibraţiei este adesea afectat împreună cu propriocepţia.

Senzaţie discriminatorie

Cortexul senzorial primar oferă conştientizarea informaţiilor somatosenzoriale şi capacitatea de a face discriminări senzoriale. Atingerea, durerea, temperatura şi simţul vibraţiilor sunt considerate modalităţi primare de senzaţie şi sunt relativ conservate la pacienţii cu leziuni ale cortexului senzorial sau proiecţiilor sale din talamus. În schimb, sarcinile complexe care necesită integrarea stimulilor somatosenzoriali multipli şi a stimulilor somatosenzoriali cu informaţii auditive sau vizuale sunt afectate. Acestea includ capacitatea de a distinge două puncte de unul când sunt atinse pe piele (discriminare în două puncte), de a localiza stimuli tactili, de a percepe poziţia părţilor corpului în spaţiu, de a recunoaşte literele sau numerele desenate pe piele (grafestezie) şi de a identifica obiectele după forma, dimensiunea şi textura lor (stereognoză).

Anatomia pierderii senzoriale

Tiparele pierderii senzoriale indică adesea nivelul de implicare a sistemului nervos. Pierderea senzorială distală simetrică la nivelul membrelor, care afectează mai mult picioarele decât braţele, semnifică de obicei o tulburare generalizată a nervilor periferici multipli (polineuropatie). Simptomele şi deficitele senzoriale pot fi limitate la distribuţia unui singur nerv periferic (mononeuropatie) sau a doi sau mai mulţi nervi periferici (mononeuropatie multiplex). Simptomele limitate la un dermatom indică o leziune a rădăcinii spinării (radiculopatie).

În măduva spinării, segregarea tracturilor de fibre şi aranjamentul somatotop al fibrelor dau naştere la modele distincte de pierdere senzorială. Pierderea durerii şi a senzaţiei de temperatură pe o parte a corpului şi a propriocepţiei pe cealaltă parte apare cu leziuni care implică o jumătate de cordon pe partea deficitului proprioceptiv (sindromul Brown-Sequard; Figura 7-20).

Comprimarea măduvei spinării superioare provoacă pierderea durerii, a temperaturii şi a senzaţiei de atingere mai întâi la nivelul picioarelor, deoarece fibrele spinotalamice ale picioarelor sunt cele mai superficiale. Comprimarea mai severă a cordonului compromite fibrele din trunchi. La pacienţii cu compresie a măduvei spinării, leziunea este adesea deasupra celui mai înalt dermatom implicat în deficit. Astfel, studiile radiografice ar trebui adaptate pentru a vizualiza cordonul la nivelul şi peste nivelul deficitului senzorial detectat la examinare. Leziunile intrinseci ale cordonului care implică porţiunile centrale ale cordonului afectează adesea senzaţia de durere şi temperatură la nivelul leziunii, deoarece

fibrele care traversează comisura anterioară şi intră în tracturile spinotalamice sunt situate cel mai central. Astfel, mărirea canalului cervical central în siringomielie determină în mod obişnuit pierderea durerii şi a senzaţiei de temperatură la nivelul umerilor şi al braţelor (Figura 7-21).

Senzaţie de durere şi temperatură afectată

Propriocepţie afectată, vibraţie, discriminare în două puncte şi senzaţie de articulaţie şi poziţie

FIGURA 7-20 Sindromul Brown-Sequard cu leziune la nivelul al zecelea toracic stâng (deficienţe motorii nu sunt prezentate). (Redesenat, cu permisiune, din Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, ed. 28. McGraw-Hill, 2017.)

FIGURA 7—21 Siringomielia (prezenţa unei cavităţi în măduva spinării rezultată din descompunerea unor noi formaţiuni gliomatoase, prezentând clinic cu durere şi parestezii urmate de atrofie musculară a mâinilor) care implică porţiunea cervicotoracică a măduvei. (Redesenat, cu permisiune, din Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, ed. 28. McGraw-Hill, 2017.)

Leziunile trunchiului cerebral care implică tractul spinotalamic provoacă pierderea durerii şi a senzaţiei de temperatură pe partea opusă a corpului. La nivelul medular, astfel de leziuni pot implica nucleul trigemen spinal vecin, rezultând un deficit senzorial „încrucişat”

care implică faţa ipsilaterală şi membrele contralaterale. Deasupra medulului, tracturile spinotalamic şi trigeminotalamic se află aproape, iar leziunile de acolo provoacă pierderea senzorială contralaterală a feţei şi a membrelor. La nivelul creierului mediu şi talamusului, fibrele lemniscale mediale rulează împreună cu fibrele de durere şi temperatură, iar leziunile sunt mai susceptibile să afecteze toate senzaţiile primare contralaterale leziunii. Deoarece fibrele senzoriale converg la talamus, leziunile de acolo tind să provoace o pierdere destul de egală a durerii, a temperaturii şi a senzaţiei proprioceptive pe jumătatea contralaterală a feţei şi a corpului. Leziunile cortexului senzorial din lobul parietal afectează senzaţia discriminativă pe partea opusă a corpului, în timp ce detectarea modalităţilor primare de senzaţie poate rămâne relativ intactă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce fibre transportă durere şi cum sunt separate de fibrele care transportă informaţii de propriocepţie în măduva spinării?

Care sunt diferenţele în caracteristicile pierderii senzoriale la diferite niveluri ale sistemului nervos?

Care este funcţia cortexului senzorial în lobul parietal şi care sunt caracteristicile clinice ale afectarii acestei regiuni?

CONTROLUL VEZIUNII ŞI A MIŞCĂRII OCHILOR

Sistemul vizual oferă cea mai importantă sursă de informaţii senzoriale despre mediu. Sistemul vizual şi căile pentru controlul mişcărilor oculare sunt printre cele mai bine caracterizate căi ale sistemului nervos. Familiarizarea cu aceste caracteristici neuroanatomice este adesea extrem de valoroasă în localizarea bolii neurologice.

Anatomie

Corneea şi cristalinul ochiului refractează şi focalizează imaginile pe porţiunea posterioară fotosensibilă a retinei. Retina posterioară conţine două clase de celule fotoreceptoare specializate, tije şi conuri, care transduc fotonii în semnale electrice. La retină, imaginea este inversată în planul orizontal şi vertical, astfel încât câmpul vizual inferior cade pe porţiunile superioare ale retinei, iar câmpul lateral este detectat de jumătatea nazală a retinei.

Fibrele din jumătatea nazală a retinei traversează porţiunea medială a nervului optic şi traversează pe cealaltă parte la chiasma optică (Figura 7-22). Fiecare tract optic conţine fibre din aceeaşi jumătate a câmpului vizual al ambilor ochi. Căile optice se termină în nucleii geniculaţi laterali ai talamusului. Neuronii geniculaţi laterali trimit fibre către cortexul vizual primar din lobul occipital (cortexul calcarin, zona 17 din Figura 7-9). Aceste fibre formează radiaţiile optice, care se extind prin substanţa albă a lobilor temporali şi porţiunea inferioară a lobilor parietali.

FIGURA 7-22 Defecte comune ale câmpului vizual şi bazele lor anatomice. (1) Scotomul central cauzat de inflamaţia discului optic stâng (nevrita optică) sau a nervului optic (nevrita retrobulbară). (2) Orbire totală a ochiului drept de la o leziune completă a nervului optic drept. (3) Hemianopia bitemporală cauzată de presiune

exercitat asupra chiasmei optice de o tumoare hipofizară. (4) Hemianopia nazală dreaptă cauzată de o leziune perichiasmală (de exemplu, artera carotidă internă calcifiată). (5) Hemianopie omonimă dreaptă dintr-o leziune a tractului optic stâng. (6) Cadrantanopia superioară omonimă dreaptă cauzată de implicarea parţială a radiaţiei optice de către o leziune în lobul temporal stâng (ansa Meyer). (7) Cadrantanopia inferioară omonimă dreaptă cauzată de implicarea parţială a radiaţiei optice de către o leziune în lobul parietal stâng. (8) Hemianopie omonimă dreaptă dintr-o leziune completă a radiaţiei optice stângi. (Un defect similar poate rezulta şi din leziunea 9.) (9) Hemianopia omonimă dreaptă (cu scutire maculară) rezultată din ocluzia arterei cerebrale posterioare. (Redesenat, cu permisiunea, de la Simon RP et al, eds. Clinical Neurology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2018.)

Mişcările oculare sunt produse de muşchii extraoculari, care funcţionează în perechi pentru a mişca ochii de-a lungul a trei axe (Figura 7-23). Aceşti muşchi sunt inervaţi de nervii oculomotor (III), trohlear (IV) şi abducens (VI). Nervul oculomotor inervează muşchii drepti ipsilaterali medial, superior şi inferior şi muşchii oblici inferiori. De asemenea, furnizează ridicul palpebrei ipsilateral, care ridică pleoapa. Nervul oculomotor poartă, de asemenea, fibre parasimpatice care mediază constricţia pupilară (vezi discuţia ulterioară). Fibrele nervoase trohleare decusează înainte de a părăsi trunchiul cerebral şi fiecare nerv trohlear alimentează muşchiul oblic superior contralateral. Nervul abducens inervează muşchiul drept lateral al aceleiaşi părţi.

FIGURA 7-23 Muşchii extraoculari care deservesc cele şase poziţii cardinale ale privirii. Ochiul este indus de rectul medial şi abdus de rectul lateral. Ochiul de aductie este ridicat de oblicul inferior si deprimat de oblicul superior; ochiul răpit este ridicat de rectul superior şi deprimat de rectul inferior. (Redesenat, cu permisiunea, de la Simon RP et al, eds. Clinical Neurology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2018.)

Centrii corticali şi ai trunchiului cerebral inervează nucleii motori extraoculari şi asigură controlul supranuclear al privirii. Un centru vertical al privirii este situat în tegmentul mezencefal, iar centrii privirii laterale sunt prezenţi în formaţiunea reticulară paramediană pontină. Fiecare centru lateral al privirii trimite fibre către nucleul abducens ipsilateral vecin şi, prin fasciculul longitudinal medial, către nucleul oculomotor contralateral. Prin urmare, activarea centrului privirii laterale drepte stimulează deviaţia conjugată a ochilor spre dreapta. Mişcările sacadice rapide ale ochilor sunt iniţiate de câmpurile oculare

frontale din cortexul premotor, care stimulează mişcarea conjugată a ochilor către partea opusă. Mişcările mai lente ale ochilor implicate în urmărirea obiectelor în mişcare sunt controlate de centrii privirii parieto-occipitali, care stimulează privirea conjugată în partea laterală a centrului privirii. Aceste zone corticale controlează mişcările ochilor prin conexiunile lor cu centrii privirii trunchiului cerebral.

Mărimea pupilelor este determinată de echilibrul dintre descărcarea parasimpatică şi cea simpatică la muşchii pupilari. Nucleii oculomotori parasimpatici ai Edinger-Westphal trimit fibre în nervii oculomotori care fac sinapse în ganglionii ciliari din interiorul orbitelor şi inervează muşchii constrictori pupilari.

Porţiunea motorie a dilataţiei pupilare este controlată de un sistem cu trei neuroni (Figura 7-24). Este compus din axoni de la neuronii din hipotalamusul posterolateral care coboară prin tegmentul lateral al trunchiului cerebral şi coloana intermediolaterală a măduvei spinării cervicale până la nivelul T1. Acolo se termină pe neuronii simpatici preganglionari din substanţa cenuşie laterală a cordonului toracic. Aceşti neuroni trimit axoni care fac sinapse cu neuronii postganglionari din ganglionul cervical superior. Neuronii postganglionari trimit fibre care călătoresc cu artera carotidă internă şi cu prima diviziune a nervului trigemen pentru a inerva irisul. Fibrele inervează şi muşchii tarsali ai pleoapelor. Deteriorarea acestor căi cauzează sindromul Horner, care constă în mioză, ptoză şi, uneori, transpiraţie afectată ipsilaterală de leziune.

FIGURA 7—24 Căile oculosimpatice. Această cale de trei neuroni se proiectează de la hipotalamus la coloana intermediolaterală a măduvei spinării, apoi la ganglionul cervical superior (simpatic) şi în final la pupilă, muşchiul neted al pleoapelor şi glandele sudoripare ale frunţii şi feţei. Întreruperea acestor căi are ca rezultat sindromul Horner. (Redesenat, cu permisiunea, de la Simon RP et al, eds. Clinical Neurology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2018.)

Fiziologie

Viziune

Tijele sunt sensibile la niveluri scăzute de lumină şi sunt cele mai numeroase în regiunile periferice ale retinei. În retinita pigmentară are loc o degenerare a retinei care începe la periferie. Vederea slabă în amurg este astfel un simptom precoce al acestei tulburări. Conurile sunt responsabile de percepţia stimulilor în lumină puternică şi de discriminarea culorii. Ele sunt concentrate în regiunea maculară, care este crucială pentru acuitatea vizuală. În afecţiunile retinei sau ale nervului optic care afectează acuitatea, diminuarea discriminării culorilor este adesea un semn precoce.

Procesarea vizuală începe în retină, unde informaţiile colectate de la tije şi conuri sunt modificate de interacţiunile dintre celulele bipolare, amacrine şi orizontale. Celulele amacrine şi bipolare îşi trimit producţia către celulele ganglionare, ai căror axoni compun nervul optic. Fotoreceptorii transmit informaţii despre nivelul absolut de iluminare. Procesarea retinei face celulele ganglionare sensibile la diferenţele simultane în contrast pentru detectarea marginilor obiectelor.

Axonii celulelor ganglionare se termină într-un mod foarte ordonat în straturi bine definite ale nucleelor geniculate laterale. Din cauza separării fibrelor în chiasma optică, câmpurile receptive ale celulelor din geniculatul lateral se află în câmpul vizual contralateral. Neuronii geniculaţi sunt aranjaţi în şase straturi, iar axonii celulelor ganglionare din fiecare ochi se termină în straturi separate. Celulele din straturi diferite sunt în registru, astfel încât câmpurile receptive ale celulelor din aceeaşi parte a fiecărui strat se află în regiunile corespunzătoare ale celor două retine. O proporţie mai mare de celule sunt dedicate regiunii maculare a ambelor retine. Acest lucru reflectă utilizarea retinei centrale pentru acuitate ridicată şi viziune a culorilor. Unele procesări vizuale au loc în geniculat, în special pentru percepţia contrastului şi a marginilor şi detectarea mişcării.

În cortexul vizual primar, câmpurile vizuale din ochi sunt de asemenea reprezentate într-o proiecţie topografică. Neuronii corticali sunt organizaţi funcţional în coloane perpendiculare pe suprafaţa corticală. Fibrele geniculate se termină în stratul IV al cortexului vizual, iar celulele dintr-o coloană deasupra şi sub stratul IV prezintă aceeaşi preferinţă oculară şi câmpuri receptive similare. Coloane înguste alternante de celule furnizate de un ochi sau de celălalt se află unul lângă celălalt (coloane de dominanţă oculară). O cantitate enormă de procesare vizuală are loc în cortexul vizual primar, inclusiv sinteza câmpurilor receptive complexe şi determinarea orientării, poziţiei şi culorii axei. Retina nu este reprezentată pur şi simplu ca o hartă pe cortex; mai degrabă, fiecare zonă a retinei este reprezentată în mai multe coloane şi analizată în ceea ce priveşte poziţia, culoarea şi orientarea obiectelor. Ca şi în geniculat, o mare parte a cortexului vizual primar este dedicată analizării informaţiilor derivate din regiunile maculare ale ambelor retine. Zonele corticale 18 şi 19 (şi multe alte zone) oferă niveluri mai ridicate de procesare vizuală.

Organizarea anatomică a sistemului vizual este utilă pentru localizarea bolii neurologice (vezi Figura 7-22). Leziunile retinei sau ale nervilor optici (leziuni prechiasmale) afectează vederea din ochiul ipsilateral. Leziunile care comprimă porţiunea centrală a chiasmei, cum ar fi tumorile pituitare, perturbă fibrele încrucişate din jumătăţile nazale ale ambelor retine, provocând hemianopie bitemporală. Leziunile care implică structuri din spatele chiasmei (leziuni retrochiasmale) provoacă pierderea vizuală în câmpul contralateral al ambilor ochi. Leziunile care distrug complet tractul optic, nucleul geniculat lateral sau radiaţiile optice pe o parte produc o hemianopie omonimă contralaterală. Distrugerea selectivă a radiaţiilor optice lobului temporal determină cuadrantanopie superioară, iar leziunile radiaţiilor optice parietale determină cuadrantanopie inferioară. Porţiunile posterioare ale radiaţiilor optice şi cortexul calcarin sunt furnizate în principal de artera cerebrală posterioară, deşi

regiunea maculară a cortexului vizual primeşte o oarecare aport colateral de la artera cerebrală medie. Prin urmare, o leziune a cortexului vizual primar determină în general hemianopie omonimă contralaterală, dar dacă se datorează ocluziei arterei cerebrale posterioare, poate economisi vederea maculară. În cazuri rare de orbire corticale bilaterală, pacienţii pot să nu fie conştienţi de lipsa vederii lor.

Mişcarea ochilor

Mişcările oculare conjugate sunt reglate de informaţii proprioceptive din structurile gâtului şi informaţii despre mişcarea şi poziţia capului din sistemul vestibular. Aceste informaţii sunt folosite pentru a menţine fixarea pe un punct staţionar atunci când se mişcă capul. La un pacient în coma, integritatea acestor căi oculovestibulare şi oculocefalice poate fi evaluată prin „ochiul păpuşii" sau prin manevra reflexă vestibulo-oculară. Acest lucru este provocat de întoarcerea rapidă a capului, ceea ce are ca rezultat, în mod normal, mişcarea conjugată a ochilor în direcţia opusă la un pacient comat. Irigarea urechii cu 10-20 ml de apă rece reduce activitatea labirintului de pe acea parte şi provoacă nistagmus smucibil, cu componenta rapidă departe de urechea irigată la un individ conştient. În comă, componenta sacadică rapidă se pierde, iar influenţa vestibulară asupra mişcărilor oculare domină. Irigarea cu apă rece duce apoi la deviaţia ochilor către urechea irigată. Aceste răspunsuri calorice se pierd în cazul leziunilor mezencefal sau pontine, cu afectarea labirinturilor sau cu medicamente care inhibă funcţia vestibulară.

Funcţia pupilară

Mărimea pupilelor este controlată de cantitatea de lumină ambientală detectată de retină (Figura 7-25). Fibrele din fiecare retină se termină în nucleii pretectali al creierului mediu care trimit fibre către ambii nuclei Edinger-Westphal. Fibrele mediază constricţia pupilară în lumină puternică. În lumină slabă, acest reflex este inhibat şi predomină influenţa fibrelor simpatice, determinând dilataţia pupilară. Fibrele constrictoare pupilare eliberează acetilcolină, care activează AChR muscarinici şi astfel stimulează contracţia muşchiului sfincterului pupilar al irisului. Fibrele pupilare simpatice eliberează norepinefrină, care activează receptorii a1-adrenergici, determinând contracţia muşchiului radial al irisului. Medicamentele care inhibă receptorii muscarinici, cum ar fi atropina, sau care stimulează receptorii a1-adrenergici, cum ar fi epinefrina, dilată pupilele, în timp ce medicamentele care stimulează receptorii muscarinici sau blochează receptorii a1-adrenergici provoacă constricţie pupilară.

FIGURA 7-25 Baza anatomică a reflexului pupilar de lumină. Căile vizuale aferente de la retină la nucleii pretectali ai mezencefalului sunt reprezentate prin linii întrerupte, căile eferente pupiloconstrictoare de la mezencefal la retine prin linii continue. Reţineţi că iluminarea unui ochi are ca rezultat constricţia pupilară bilaterală. (Redesenat, cu permisiune, de la Simon RP et al, eds. Clinical Neurology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2018.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este calea fibrelor de la retină la cortexul vizual?

Care este inervaţia muşchilor extraoculari?

Descrieţi modul în care leziunile din diferite părţi ale căilor vizuale produc defecte caracteristice ale câmpului vizual.

AUZUL ŞI ECHILIBRUL

Anatomie

Structurile urechii medii servesc la amplificarea şi transmiterea sunetelor către cohlee, unde celulele senzoriale specializate (celule de păr) sunt organizate pentru a detecta intervalele de amplitudine şi frecvenţă a sunetului. Canalele semicirculare conţin celule de păr specializate care detectează mişcarea lichidului endolimfatic conţinut în canale. Celulele păroase similare din saccul şi utricul detectează mişcarea membranei otolitice, care este compusă din cristale de carbonat de calciu încorporate într-o matrice. Celulele de păr ale canalului semicircular detectează acceleraţia unghiulară, în timp ce celulele de păr ale utriculului şi sacculului detectează acceleraţia liniară. Axonii din neuronii auditivi şi vestibulari compun al optulea nerv cranian, care traversează osul petros, este unit de nervul facial şi intră în fosa posterioară prin canalul auditiv. Fibrele auditive se termină în nucleii cohleari ai puţului, iar fibrele vestibulare se termină în complexul nuclear vestibular.

Neuronii cohleari trimit fibre bilateral către o reţea de nuclei auditivi din mijlocul creierului, iar impulsurile sunt în cele din urmă transmise prin nucleii talamici geniculaţi mediali către cortexul auditiv din girul temporal superior. Nucleii vestibulari au conexiuni cu cerebelul, nucleii roşii, centrii privirii trunchiului cerebral şi formarea reticulară a trunchiului cerebral. Nucleii vestibulari exercită un control considerabil asupra posturii prin căile descendente vestibulo-spinale, rubro-spinale şi reticulo-spinale.

Fiziologie

Audiere

Există trei tipuri de hipoacuzie: (1) surditatea conductivă, rezultată din boli ale urechii externe sau medii care afectează conducerea şi amplificarea sunetului din aer către cohlee; (2) surditate neurosensorială, rezultată din boli ale cohleei sau ale nervului al optulea cranian; şi (3) surditatea centrală, rezultată din bolile care afectează nucleii cohleari sau căile auditive din SNC. Datorită redundanţei căilor centrale, aproape toate cazurile de pierdere a auzului se datorează surdităţii conductive sau senzorineurale. Pe lângă pierderea auzului, bolile auditive pot provoca tinitus, senzaţia subiectivă de zgomot în ureche. Tinitusul care rezultă din tulburările cohleei sau ale nervului al optulea cranian sună ca un ton constant nemuzical şi poate fi descris ca sunete, şuierat, şuierat, fredonat sau vuiet.

Episoadele tranzitorii de tinitus apar la majoritatea indivizilor si nu sunt asociate cu boala. Când sunt persistente, tinitusul este adesea asociat cu pierderea auzului.

Surditatea conductivă şi senzorineurală pot fi distinse prin examinarea auzului cu un diapazon vibrant de 512 Hz. În testul Rinne, diapasonul este ţinut pe procesul mastoid în spatele urechii şi apoi plasat la meatul auditiv. Dacă sunetul este mai puternic la nivelul meatului, testul este pozitiv. În mod normal, testul este pozitiv deoarece sunetul transmis prin aer este amplificat de structurile urechii medii. În surditatea senzorineurală, deşi percepţia sunetului este redusă, testul Rinne este încă pozitiv deoarece structurile urechii medii sunt intacte. În surditatea conductivă, sunetele se aud mai puţin bine prin aer, iar testul este negativ. În testul Weber, diapasonul este aplicat pe frunte la linia mediană. În surditatea conductivă, sunetul se aude cel mai bine în urechea anormală, în timp ce în cazul surdităţii senzorineurale, sunetul se aude cel mai bine în urechea normală. Audiometria poate distinge tipurile de pierdere a auzului. În general, surditatea senzorineurală provoacă o pierdere mai mare a sunetelor înalte, în timp ce surditatea conductivă provoacă o pierdere mai mare a sunetelor joase.

Funcţia vestibulară

Spre deosebire de auz, funcţia vestibulară este de obicei perturbată de mici leziuni ale trunchiului cerebral. Nucleii vestibulari ocupă o mare parte a trunchiului cerebral lateral, extinzându-se de la medulare până la mezencefal. Deşi există conexiuni bilaterale extinse între nucleii vestibulari şi alte căi motorii, aceste conexiuni nu sunt redundante, ci extrem de lateralizate şi acţionează în mod concertat pentru a controla postura, echilibrul şi conjuga mişcarea ochilor.

Pacienţii cu boli ale sistemului vestibular se plâng de dezechilibru şi ameţeli. Boala cerebeloasă provoacă, de asemenea, dezechilibru, dar aceasta este adesea descrisă ca o problemă de coordonare, mai degrabă decât o senzaţie de ameţeală la nivelul capului. Interpretarea plângerii de ameţeli poate fi adesea dificilă. Mulţi pacienţi folosesc termenul în mod liber pentru a descrie senzaţii de ameţeală, slăbiciune sau stare de rău. Interogarea dirijată este adesea necesară pentru a stabili dacă există cu adevărat o senzaţie anormală de mişcare (vertij).

Vertijul se poate datora bolii labirintului sau a nervului vestibular (vertij periferic) sau disfuncţionalităţii căilor trunchiului cerebral şi ale SNC (vertij central). În general, vertijul periferic este mai sever şi asociat cu greaţă şi vărsături, mai ales dacă debutul este acut. Bolile neuronilor canalului semicircular sau fibrele acestora provoacă frecvent vertij rotaţional, în timp ce bolile care implică utriculul sau sacculul provoacă senzaţii de înclinare sau înclinare, ca pe o barcă. Leziunile traumatice şi ischemice pot cauza pierderea auzului asociată. Disfuncţia unui labirint provoacă adesea nistagmus de smucitură orizontală şi rotativă. Faza lentă a nistagmusului este cauzată de acţiunea neopusă a labirintului normal, care conduce ochii spre partea laterală a leziunii. Faza de smucitură rapidă se datorează unei sacade rapide, care menţine fixarea.

Vertijul rezultat din leziunile SNC este de obicei mai puţin sever decât vertijul periferic şi este adesea asociat cu alte constatări de disfuncţie a trunchiului cerebral. În plus, nistagmusul asociat cu leziuni centrale poate fi prezent în direcţii verticale sau multiple ale privirii. Cauzele comune ale vertijului central includ ischemia trunchiului cerebral, tumorile trunchiului cerebral şi scleroza multiplă.

CONŞTIINŢA, EXCITAREA ŞI COGNIŢIA

Anatomie

Conştiinţa este conştientizarea sinelui şi a mediului. Are două aspecte: excitarea, care este starea de veghe, şi cogniţia, care este suma activităţilor mentale. Această distincţie este utilă deoarece tulburările neurologice pot afecta excitarea şi cogniţia în mod diferit. Excitarea este generată de activitatea sistemului de activare reticular ascendent (Figura 7-26), care este compus din neuroni din trunchiul cerebral mezencefalic central, hipotalamusul lateral şi nucleii medial, intralaminar şi reticular ai talamusului. Proiecţiile larg răspândite din aceşti nuclei fac sinapse pe câmpurile dendritice distale ale neuronilor piramidali mari din cortexul cerebral şi generează un răspuns de excitare. Cogniţia este funcţia principală a cortexului cerebral, în special a cortexului prefrontal şi a zonelor de asociere corticale ale lobilor occipital, temporal şi parietal. Unele funcţii mentale specializate sunt localizate în anumite regiuni corticale. Câţiva nuclei subcorticali din ganglionii bazali şi talamus sunt strâns legaţi de zonele de asociere corticale, iar deteriorarea acestor nuclei sau interconexiunile lor cu cortexul poate da naştere la deficite cognitive similare cu cele observate cu leziunile corticale.

FIGURA 7-26 Sistemul de activare reticular al trunchiului cerebral şi proiecţiile sale ascendente către talamus şi emisferele cerebrale. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Fiziologie

Excitare

Sistemul de activare reticular este excitat de o mare varietate de stimuli, în special de stimuli somatosenzoriali. Este cel mai compact la nivelul creierului mediu şi poate fi deteriorat de leziunile centrale ale creierului mediu, ducând la eşecul excitării sau comă. Nucleii mai înalţi şi proiecţiile sunt mai puţin localizate, iar leziunile rotunde către mezencefal, prin urmare, trebuie să fie bilaterale pentru a provoca comă.

Disfuncţia mai puţin severă provoacă stări de confuzie în care conştiinţa este tulbure şi pacientul este somnoros, neatent şi dezorientat. Vigilenţa este redusă, iar pacientul pare somnoros sau adoarme uşor, fără stimulare frecventă. Pacienţii mai treji percep stimulii lent, dar sunt distraşi, atribuind stimulilor importanţi şi irelevanţi o valoare egală.

Percepţiile pot fi distorsionate, ducând la halucinaţii, iar pacientul poate fi incapabil să organizeze şi să interpreteze un set complex de stimuli. Incapacitatea de a percepe în mod corespunzător interferează cu învăţarea, memoria şi rezolvarea problemelor. Gândurile devin dezorganizate şi tangenţiale, iar pacientul confuz poate menţine convingeri false chiar şi în faţa dovezilor falsităţii lor (iluzii). În unele cazuri, starea de confuzie se prezintă ca delir, care se caracterizează prin vigilenţă crescută, percepţie dezordonată, agitaţie, iluzii, halucinaţii, convulsii şi hiperactivitate autonomă (transpiraţie, tahicardie, hipertensiune arterială).

Coma poate rezulta din cauze structurale sau metabolice. Unele leziuni structurale ale emisferelor cerebrale, cum ar fi hemoragiile, suprafeţele mari de infarct ischemic, abcesele sau tumorile, se pot extinde în câteva minute sau câteva ore şi pot determina hernia ţesutului cerebral în fosa posterioară (Figura 7-27). Dacă este laterală în interiorul lobului temporal, masa în expansiune poate conduce uncusul lobului temporal în cisterna ambientală care înconjoară mezencefalul, comprimând al treilea nerv cranian ipsilateral (hernie uncal). Acest lucru cauzează dilatarea pupilară şi funcţionarea afectată a muşchilor oculari inervaţi de acel nerv. Presiunea continuă deformează mezencefalul, iar pacientul intră în comă odată cu poziţionarea membrelor. Cu hernia continuă, funcţia pontină este afectată, determinând pierderea răspunsurilor oculovestibulare. În cele din urmă, funcţia medulară este pierdută şi respiraţia încetează. Leziunile emisferice mai aproape de linia mediană comprimă structurile formaţiunii reticulare talamice şi pot provoca comă înainte de apariţia descoperirilor oculare (hernie centrală). Odată cu presiunea continuă, funcţia mezencefală este afectată, determinând dilatarea pupilelor şi poziţionarea membrelor. Odată cu hernia progresivă, funcţiile respiratorii vestibulare pontine şi apoi medulare se pierd.

FIGURA 7-27 Bazele anatomice ale sindroamelor de hernie. O leziune de masă supratentorială în expansiune poate determina deplasarea ţesutului cerebral într-un compartiment intracranian adiacent, rezultând (1) hernie cingulară sub falx cerebri; (2) hernie transtentorială (centrală) descendentă; (3) hernie uncal peste marginea tentoriului; sau (4) hernie amigdaliană cerebeloasă în foramen magnum. Coma şi în cele din urmă moartea rezultă atunci când (2), (3) sau (4) produce compresia trunchiului cerebral. (Redesenat, cu permisiunea, din Greenberg DA et al, eds. Clinical Neurology, a 5-a ed. McGraw-Hill, 2002.)

Mai multe tulburări nestructurale care perturbă difuz funcţia creierului pot produce o stare de confuzie sau, dacă este gravă, comă (Tabelul 7-1). Cele mai multe dintre aceste tulburări sunt acute şi multe, în special cele cauzate de medicamente şi toxine metabolice, sunt reversibile. Indicii cu privire la cauza acestor encefalopatii „metabolice" sunt furnizate de examenul fizic general, testele de medicamente şi anumite studii de sânge. Când aceste tulburări provoacă comă, răspunsurile la lumină pupilară sunt de obicei păstrate în ciuda

tulburării funcţiei oculovestibulare sau respiratorii. Această constatare este de mare ajutor pentru a distinge cauzele metabolice de cele structurale ale comei.

TABELUL 7-1 Cauze nestructurale ale stărilor confuzionale şi ale comei.

Medicamente (sedative-hipnotice, etanol, opioide)

Ischemie cerebrală globală

Encefalopatie hepatică

Hipercalcemie

Stări hiperosmolare

Hipertermie

Hipoglicemie

Hiponatremie

hipoxie

Hipotiroidismul

Meningita si encefalita

Convulsii sau stare postictală prelungită

Hemoragia subarahnoidiană

Tireotoxicoza

uremie

Encefalopatia Wernicke

Neuronii din mezencefalul dorsal şi în special nucleii din formaţiunea reticulară pontină sunt importanţi pentru somn. Astfel, leziunile care implică puţul pot păstra conştiinţa, dar pot perturba somnul. În schimb, leziunile difuze ale neocortexului, cum ar fi cele rezultate din ischemia cerebrală globală, pot păstra sistemul de activare reticular şi centrii de somn ale trunchiului cerebral, rezultând un pacient cu cicluri somn-veghe conservate care nu pot interacţiona în vreun mod semnificativ cu mediul (veghere în comă sau stare apalică).

Cunoaşterea

Câteva tulburări perturbă mai degrabă cunoaşterea decât nivelul de conştienţă. Regiunile corticale specifice mediază, în general, diferite funcţii cognitive, deşi există o suprapunere considerabilă şi o interconectare între structurile corticale şi subcorticale în toate sarcinile

mentale. Când mai multe dintre aceste abilităţi sunt afectate, se spune că pacientul suferă de demenţă. Demenţa este discutată mai detaliat mai târziu în acest capitol.

Cortexul prefrontal (vezi Figura 7-9) se referă în general la zonele 9, 10, 11, 12, 45, 46 şi 47 ale lui Brodmann de pe suprafeţele superioare şi laterale ale lobilor frontali şi cortexul cingulat anterior, parolfactory şi orbitofrontal inferior şi mezial. Aceste regiuni sunt esenţiale pentru planificarea ordonată şi secvenţierea comportamentelor complexe, acordarea de atenţie la mai mulţi stimuli sau idei simultan, concentrarea şi modificarea flexibilă a concentrării, înţelegerea contextului şi sensul informaţiilor şi controlând impulsurile, emoţiile şi secvenţele de gândire. Afectarea lobilor frontali sau a conexiunilor la nucleii mediali caudat şi dorsal ai talamusului determină sindromul lobului frontal. Pacienţii pot suferi modificări dramatice ale personalităţii şi comportamentului, în timp ce majoritatea funcţiilor senzorio-motorii rămân intacte. Unii pacienţi devin vulgari în vorbire, neglijenţi, grandiosi şi irascibili, în timp ce alţii îşi pierd interesul, spontaneitatea, curiozitatea şi iniţiativa. Afectul poate deveni apatic şi tocit (abulie). Unii pacienţi îşi pierd capacitatea de creativitate şi raţionament abstract şi capacitatea de a rezolva probleme, devenind în acelaşi timp excesiv de concret în gândirea lor. Adesea, sunt distraşi şi incapabili să-şi concentreze atenţia atunci când sunt prezentaţi cu stimuli multipli. Cele mai dramatice manifestări se văd după afectarea bilaterală a lobului frontal; deteriorarea unilaterală poate duce la modificări subtile ale comportamentului care pot fi dificil de detectat. Implicarea zonelor premotorii poate duce la incontinenţă, incapacitatea de a efectua sarcini motorii învăţate (apraxie), creşteri variabile ale tonusului muscular (paratonie) şi apariţia unor reflexe primitive de apucare şi orale (suge, bot şi înrădăcinare).

La aproximativ 90% dintre oameni, limbajul este o funcţie a emisferei stângi. În timp ce 99% dintre cei dreptaci sunt dominanti în emisfera stângă, aproximativ 40% dintre cei stângaci sunt dominanti în emisfera dreaptă pentru limbaj. La majoritatea oamenilor stângaci, dominaţia emisferică pentru limbaj este incompletă, iar afectarea emisferei dominante tinde să perturbe limbajul mai puţin sever decât la indivizii dreptaci. Regiunile corticale cele mai critice pentru limbaj includ zona Broca (zona 44), zona Wernicke (zona 22), cortexul auditiv primar (ariile 41 şi 42) şi zonele de asociere frontală şi temporoparietală vecine (vezi Figura 7-9). Leziunile acestor zone sau conexiunile lor cu alte regiuni corticale duc la afazie. Leziunile din zonele frontale de vorbire provoacă vorbire nefluentă, dizartrică, oprită, în timp ce leziunile zonei temporale de vorbire provoacă vorbire fluentă care conţine multe erori sau poate fi total lipsită de cuvinte uşor de înţeles. Pacienţii cu leziuni ale zonelor temporale de vorbire, de asemenea, nu înţeleg cuvintele rostite. Izolarea zonei temporale a vorbirii de lobii occipitali determină incapacitatea de a citi (alexia). Porţiuni ale lobului parietal adiacente lobului temporal sunt importante pentru regăsirea cuvintelor învăţate anterior, iar deteriorarea aici poate duce la anomie. Regiunea parietală inferioară este importantă pentru traducerea mesajelor lingvistice generate în zonele limbajului temporal în simboluri vizuale. Deteriorarea acestei regiuni poate duce la incapacitatea de a scrie (agrafie).

Memoria necesită ca informaţiile să fie înregistrate de cortexul primar somatosenzorial, auditiv sau vizual. Zonele corticale posterioare implicate în înţelegerea limbajului sunt necesare pentru procesarea şi amintirea imediată a evenimentelor vorbite sau scrise. Hipocampii şi conexiunile lor cu nucleii mediali dorsali ai talamusului şi nucleii mamilari ai hipotalamusului constituie o reţea de sistem limbic crucială pentru învăţarea şi procesarea evenimentelor pentru stocarea pe termen lung. Atunci când aceste zone sunt deteriorate, pacientul nu poate învăţa material nou sau să recupereze amintiri din trecutul recent. Cele mai severe simptome apar cu leziuni bilaterale; boala unilaterală determină deficite mai subtile de învăţare. Amintirile care rămân cu o persoană ani de zile sunt considerate amintiri la distanţă şi sunt stocate în zonele corespunzătoare ale cortexului de asociere (de exemplu, cortexul vizual pentru scene). Amintirile de la distanţă rămân intacte la pacienţii cu leziuni ale structurilor limbice necesare pentru învăţare. Cu toate acestea, ele pot fi pierdute prin deteriorarea zonelor de asociere corticale. Înţelegerea mecanismelor prin care amintirile recente sunt transferate din reţeaua memoriei limbice în cortexul de asociere pentru stocarea pe termen lung este un obiectiv major al cercetării actuale.

Cortexul de asociere parietal este regiunea implicată în principal în integrarea visuomotorie a sarcinilor de construcţie. Cortexul vizual este necesar pentru observare, în timp ce cortexul auditiv şi cortexul limbajului temporal sunt necesare pentru desenarea obiectelor la comandă. Cortexul parietal inferior (zonele 39 şi 40) integrează informaţii vizuale şi auditive, iar rezultatul din această regiune este tradus în modele motorii de către cortexul motor. Astfel, leziunile lobilor parietali cauzează în mod obişnuit afectarea construcţiei. Deteriorarea fiecărei emisfere poate duce la erori de construcţie. Desenele pot prezenta rotaţia obiectelor, dezorientarea obiectelor pe fundal, fragmentarea designului, incapacitatea de a desena corect unghiuri sau omiterea unor părţi ale unei figuri prezentate pentru copiere. Este adesea dificil de determinat care parte este afectată, deşi dacă limbajul este păstrat, este mai probabil un deficit parietal nedominant.

Capacitatea de calcul, raţionamentul abstract, rezolvarea problemelor şi alte câteva aspecte ale inteligenţei sunt dificil de localizat, deoarece necesită integrarea mai multor regiuni corticale. Ele sunt frecvent perturbate de boli care provoacă disfuncţii corticale pe scară largă, cum ar fi cele care provoacă demenţa.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este reţeaua de neuroni care menţine excitarea şi conştiinţa normale?

Care sunt simptomele şi semnele herniei cerebrale cauzate de leziunile focale ale creierului?

Ce funcţii cognitive sunt controlate de lobii frontali şi de cortexul de asociere parietală?

Ce regiuni ale cortexului sunt importante pentru limbaj şi memorie?

FIZIOLOGIA TULBURĂRILOR NEUROLOGICE SELECTATE

Boala sistemului nervos poate fi cauzată de o mare varietate de afecţiuni degenerative, metabolice, structurale, neoplazice sau inflamatorii care afectează neuronii, glia sau ambele. Disfuncţia rezultată este exprimată fie prin hiperactivitate neuronală, aşa cum se observă în timpul convulsiilor, fie prin scăderea activităţii neuronale, aşa cum s-a observat după un accident vascular cerebral. Anomaliile funcţionale specifice observate depind de reţeaua de neuroni afectaţi. De exemplu, deoarece scleroza laterală amiotrofică este o tulburare a neuronilor motori superiori şi inferiori, deficitele neurologice sunt limitate la sistemul motor. În boala Parkinson, neuronii dopaminergici ai substanţei negre degenerează, provocând simptome de disfuncţie a sistemului motor extrapiramidal. La pacienţii cu AVC ischemic, constelaţia particulară a deficitelor este determinată de teritoriul vascular afectat. Prin urmare, o înţelegere a fiziopatologiei bolilor neurologice necesită o analiză a evenimentelor care au loc atât la nivel celular, cât şi la nivelul reţelelor neuronale.

ATAXIE CEREBELARĂ

Prezentare clinică Ataxia cerebeloasă este un grup eterogen de tulburări care afectează cerebelul şi conexiunile acestuia. Se estimează că ataxiile cerebeloase afectează până la 150.000 de oameni în Statele Unite. Caracteristicile clinice ale ataxiei cerebeloase includ următoarele: (1) mers ataxic, care are ca rezultat o bază lărgită, clătinare, căderi şi, dacă este severă, izolarea în scaun cu rotile; (2) ataxie trunchială, care poate duce la incapacitatea de a sta nesprijinit de braţe; (3) dismetrie, o capacitate afectată de a efectua mişcări precise în timpul mişcărilor balistice din cauza unei estimări greşite a distanţei; (4) ataxia membrelor, care duce la dificultăţi cu sarcinile coordonate; (5) vertij cu greaţă şi vărsături, rezultat din afectarea vestibulocerebelului; (6) tremor static şi cinetic, numit şi tremor de intenţie; (7) disartrie cerebeloasă, denumită şi scanarea vorbirii, care are ca rezultat vorbirea neclară şi, în cazurile severe, facerea vorbirii de neinteligibil; şi (8) nistagmus şi dismetrie oculară, anomalii ale mişcărilor oculare.

Cauzele ataxiei sunt variate. Ataxia poate rezulta din injurii vasculare ale cerebelului, insulte toxice (inclusiv alcool), infecţii, tulburări autoimune, deficit de vitamine (de exemplu, tiamină, vitamina E) şi tulburări degenerative (moştenite sau sporadice). Prevalenţa ataxiilor moştenite, ca grup, poate fi de până la 25-30 la 100.000 de persoane. Cea mai comună formă sporadică de ataxie cerebeloasă degenerativă este atrofia sistemului multiplu de tip cerebelos (MSA-C). Ataxiile ereditare pot fi moştenite în mod dominant (aşa-numitele ataxii spinocerebeloase [SCA]) sau într-o manieră recesivă. Deşi mutaţiile în peste 450 de gene sunt asociate cu ataxia cerebeloasă, rolul majorităţii acestor variante genetice în ataxie este necunoscut. În plus, deşi cauzele genetice individuale ale ataxiei sunt rare, înţelegerea bazei disfuncţiei cerebeloase şi a degenerării în ataxie ne poate oferi o perspectivă asupra patogenezei bolii a altor boli neurodegenerative.

Ataxia poliglutaminică

Cel mai mare grup de ataxii moştenite dominant rezultă din repetări CAG care codifică glutamină în diferite gene ale bolii. Acestea includ tipurile de SCA 1, 2, 3, 6, 7 şi 17. Patogenia ataxiilor poliglutaminice dominante este considerată a fi o mutaţie de creştere a

funcţiei care provoacă un număr extins de repetări de glutamină în proteinele respective ale bolii. Deşi rolurile presupuse ale acestor proteine diferite sunt diverse, trăsăturile clinice ale SCA-urilor de poliglutamină sunt remarcabil de similare şi, prin urmare, este dificil să distingem clinic un tip de SCA de altul. Mecanismul prin care expansiunea poliglutaminei duce la ataxie rămâne necunoscut. Au fost propuse mai multe mecanisme, inclusiv următoarele:

• Funcţia proteică alterată din cauza expansiunii poliglutaminei

Formarea de complexe oligomerice toxice

Dereglarea transcripţională

Semnalizare neuronală aberantă, inclusiv excitotoxicitate

Disfuncţia mitocondrială

Transportul axonal afectat

Deteriorarea homeostaziei proteinelor celulare

toxicitatea ARN

Lucrările recente în modelele de şoarece ale SCA1 şi SCA2 au sugerat că modulele transcripţionale similare sunt modificate în ambele tulburări, ceea ce poate explica asemănarea vulnerabilităţii neuronale şi, prin urmare, a fenotipurilor. Rămâne de văzut dacă convergenţa fenotipurilor patologice şi clinice în alte ataxii cerebeloase este explicată de un efect similar în aval asupra transcrierilor, care sunt deosebit de importante pentru funcţia cerebeloasă.

Ataxie autoimună şi paraneoplazică

Sindroamele cerebeloase autoimune reprezintă un mic subgrup de ataxii. Cu toate acestea, este important să le recunoaştem din două motive. În primul rând, unele dintre ataxiile autoimune ne pot ajuta să înţelegem patogeneza bolii; în al doilea rând, aceste tulburări sunt tratabile, în special atunci când sunt recunoscute precoce. Un subset de ataxii autoimune este asociat cu o malignitate subiacentă, adesea ocultă. Ataxia în aceste cazuri este considerată a fi rezultatul reactivităţii imune încrucişate între antigenele tumorale şi cerebeloase. Noul debut al simptomelor neurologice poate sugera prezenţa unei tumori neidentificate anterior. Ca efect îndepărtat al unei malignităţi subiacente, ataxia poate fi considerată astfel un sindrom paraneoplazic.

Alte ataxii imune care au o etiologie genetică paralelă sunt prezentate mai jos.

Ataxia glutenului

Ataxia cerebeloasă este o manifestare neurologică a bolii celiace, o tulburare asociată cu sensibilitatea la gluten. Din punct de vedere clinic, simptomele gastrointestinale de diaree,

balonare şi malabsorbţie apar după ingestia de gluten, împreună cu modificări patologice caracteristice în morfologia vilozităţilor şi criptei şi inflamarea epiteliului la biopsiile duodenale. Anticorpii direcţionaţi împotriva transglutaminazei tisulare 6 sunt un marker serologic al bolii.

Interesant este că o formă genetică rară de ataxie cerebeloasă rezultă din mutaţii ale genei care codifică transglutaminaza 6 (TGM6). Important este că o dietă fără gluten reduce nivelul de anticorpi în timp, provocând rezolvarea simptomelor gastrointestinale şi ameliorarea simptomelor neurologice.

Ataxiile cerebeloase rezultate din anticorpii canalului ionic

Pacienţii cu niveluri crescute de anticorpi direcţionaţi împotriva canalelor de calciu (tip P/Q şi N) şi canalelor de potasiu dependente de tensiune pot prezenta ataxie cerebeloasă. Canalele de calciu de tip P/Q sunt foarte exprimate în neuronii Purkinje cerebelosi şi, în modelele de şoarece, activitatea redusă a canalului este asociată cu ataxie. La om, mutaţiile în CACNA1A, gena care codifică canalul de calciu P/Q, au ca rezultat ataxie spinocerebeloasă episodică de tip 2 (SCA2) şi ataxie spinocerebeloasă de tip 6 (SCA6).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile clinice ale ataxiei cerebeloase?

Ce clasă de gene sau proteine ale bolii este responsabilă pentru cele mai frecvente ataxii moştenite dominant?

Ce mecanisme pot juca un rol în degenerarea în ataxiile spinocerebeloase poliglutaminoase (SCA)?

BOALA NEURONULUI MOTOR

Prezentare clinică

Bolile neuronilor motori afectează predominant celulele cornului anterior ale măduvei spinării şi sunt caracterizate prin pierdere şi slăbiciune a muşchilor scheletici.

Apar descărcări spontane ale fibrelor nervoase motorii degenerate, dând naştere la zvâcniri musculare cunoscute sub numele de fasciculaţii (vezi discuţia anterioară).

Electromiografia arată în mod caracteristic caracteristici ale denervaţiei, inclusiv un număr crescut de descărcări spontane (fibrilaţii) în muşchii în repaus şi o reducere a numărului de unităţi motorii detectate în timpul contracţiei voluntare. Poate să apară încolţirea fibrelor motorii sănătoase rămase, ducând la apariţia unor potenţiale mari, polifazice ale unităţii motorii (reinervare).

Atrofiile musculare spinale (SMA) sunt un grup eterogen de boli genetice caracterizate prin degenerarea selectivă a neuronilor motori inferiori. Cea mai frecventă formă este autosomal recesivă cu debut în copilărie şi are o frecvenţă cuprinsă între 1:6000 şi 1:10.000. SMA în

copilărie a fost împărţită în trei tipuri, în funcţie de vârsta de debut şi progresia clinică. SMA I este atrofia musculară spinală infantilă (boala Werdnig-Hoffmann), o afecţiune care se manifestă de obicei în primele 3 luni de viaţă. Sugarii cu această afecţiune au dificultăţi de a suge, înghiţi şi respira. Atrofia şi fasciculaţiile se găsesc în muşchii limbii şi ale membrelor. SMA I este rapid progresiv, ducând la deces din cauza complicaţiilor respiratorii de obicei până la vârsta de 3 ani. SMA II începe în a doua jumătate a primului an de viaţă. Progresează mai lent decât forma infantilă, iar pacienţii pot supravieţui până la vârsta adultă. SMA III (boala Kugelberg-Welander) este o formă juvenilă care se dezvoltă după vârsta de 2 ani. Pacienţii dezvoltă slăbiciune a muşchilor proximali ai membrelor cu o relativă economisire a muşchilor bulbari. Modelul de slăbiciune poate sugera în mod fals o miopatie, cum ar fi distrofia centurii membrelor, mai degrabă decât o boală a neuronului motor. Cursul este progresiv progresiv, ducând la dizabilitate la vârsta adultă. Toate cele trei forme de SMA rezultă din deleţii sau mutaţii ale genei neuronului motor de supravieţuire 1 (SMN1) de pe cromozomul 5q13. Produsul genei SMN este exprimat în toate ţesuturile şi pare să fie implicat în metabolismul ARN. Pierderea funcţiei SMN promovează apoptoza neuronilor motori inferiori. Nu se ştie încă de ce neuronii motori sunt afectaţi selectiv. Unele studii clinice au analizat ajustarea nivelurilor proteinei SMN în încercarea de a modula progresia bolii folosind medicamente precum hidroxiureea şi acidul valproic, dar, din păcate, aceste studii nu au reuşit să arate nicio îmbunătăţire a bolii. Accentul recent s-a îndreptat către oligonucleotidele antisens şi terapiile cu celule stem pentru a încerca să încetinească progresia bolii.

La adulţi, boala neuronului motor începe de obicei între 20 şi 80 de ani, cu o vârstă medie la debut de 56 de ani. Este de obicei sporadic, dar este familial în până la 10% din cazuri. Au fost descrise mai multe varietăţi, în funcţie de implicarea relativă a neuronilor motori superiori sau inferiori şi a celulelor bulbare sau spinale ale cornului anterior. De exemplu, atrofia spinobulbară legată de X este o tulburare recesivă legată de X care se manifestă clinic în mod obişnuit în a patra sau a cincea decadă şi este asociată cu o repetare CAG extinsă în gena receptorului de androgeni. Ca şi în cazul altor tulburări genetice asociate cu expansiuni repetate triplete, neurodegenerarea este asociată cu incluziuni neuronale. Testosteronul promovează dezvoltarea incluziunilor, iar femeile homozigote pentru mutaţie dezvoltă doar simptome uşoare. Mai mult, şoarecii femele purtătoare de mutaţie prezintă tulburări motorii după administrarea de testosteron, în timp ce castrarea reduce afectarea la şoarecii masculi. Aceste descoperiri au condus la testarea utilizării antagoniştilor hormonali care eliberează gonadotropina, care reduc eliberarea de testosteron din testicule, ca tratamente pentru boală. Din nefericire, tratamentele nu au îmbunătăţit funcţia şi au dus la o calitate a vieţii redusă semnificativ, în urma scăderii testosteronului. Lucrările actuale se concentrează pe direcţionarea ARNi a transcriptului polyQ-AR pentru a reduce expresia şi toxicitatea repetăţii extinse.

Cea mai frecventă formă de boală a neuronului motor la adulţi este scleroza laterală amiotrofică (ALS), în care deficitele mixte ale neuronului motor superior şi inferior se găsesc în muşchii membrelor şi bulbari. La 80% dintre pacienţi, simptomele iniţiale rezultă din slăbiciunea muşchilor membrelor. Plângerile sunt adesea bilaterale, dar asimetrice.

Implicarea muşchilor bulbari cauzează dificultăţi la înghiţire, mestecat, vorbire, respiraţie şi tuse. Examenul neurologic evidenţiază un amestec de semne ale neuronului motor superior şi inferior. De obicei nu există nicio implicare a muşchilor extraoculari sau a sfincterelor. Boala este progresivă şi în general fatală în decurs de 3-5 ani, decesul rezultând de obicei din infecţia pulmonară şi insuficienţa respiratorie.

Patologie şi patogeneză

În ALS, există o degenerare selectivă a neuronilor motori în cortexul motor primar şi coarnele anterolaterale ale măduvei spinării. Mulţi neuroni afectaţi prezintă boală citoscheletică cu acumulări de filamente intermediare în corpul celular şi axoni. Există doar un răspuns subtil al celulelor gliale şi puţine dovezi de inflamaţie. Cauza este necunoscută, dar studiile biochimice şi genetice au oferit mai multe indicii.

Semnalizarea glutamatului şi procesarea ARN

Glutamatul (Figura 7-28) este cel mai abundent neurotransmiţător excitator din SNC. Glutamatul activează o familie mare de receptori care fie deschid canalele cationice (receptori ionotropi), fie activează fosfolipaza C (receptorii metabotropi), care catalizează formarea celui de-al doilea mesager inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3). Influxul de Na+ şi Ca2+ prin canalele cationice dependente de glutamat depolarizează celulele, în timp ce IP3 stimulează eliberarea de Ca2+ din locurile de stocare intracelulare. Efectul net al acestor evenimente este de a genera un potenţial postsinaptic excitator şi de a creşte concentraţia de Ca2+ intracelular liber în citosolul neuronului postsinaptic. Acest semnal de Ca2+ activează enzimele sensibile la calciu şi este rapid terminat prin îndepărtarea glutamatului din sinapsă şi prin mecanisme de sechestrare şi extrudare a calciului în celula postsinaptică. O defalcare a mecanismelor normale de terminare a semnalului excitator duce la creşteri susţinute ale Ca2+ intracelular, care provoacă moartea celulelor.

FIGURA 7—28 Neurotransmisia glutamatergică. Depolarizarea stimulează eliberarea glutamatului de la terminalele presinaptice în fanta sinaptică, unde se leagă de glutamatul 2+ ionotrop sau metabotrop.

receptori, stimulând influxul de Ca şi activarea fosfolipazei C (PLC). PLC catalizează hidroliza fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatului (PIP2) pentru a produce inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3), care provoacă 2+

eliberarea de Ca din locurile de stocare din reticulul endoplasmatic neted (SER). Acţiunile sinaptice ale glutamatului sunt terminate în principal prin absorbţia prin transportorii de glutamat (GT) dependenţi de Na+ de pe glia. În astrocite, glutamatul este transformat în glutamina de către glutamin sintetaza.

Glutamatul este îndepărtat din sinapse prin proteinele de transport pe astrocitele şi terminalele nervoase din jur. În astrocite, este metabolizat în glutamină şi poate fi transportat înapoi la neuroni pentru reconversie în glutamat. La 60% dintre pacienţii cu SLA sporadică, există o scădere mare a activităţii de transport al glutamatului în cortexul motor şi măduva spinării, dar nu şi în alte regiuni ale SNC.

Acest lucru a fost asociat cu o pierdere a transportorului de aminoacid excitator 2 (EAAT2) a proteinei transportor de glutamat astrocitar, probabil ca rezultat al unui defect în îmbinarea ARN-ului său mesager. În feliile de măduvă spinării cultivate, inhibarea farmacologică a transportului de glutamat induce degenerarea neuronului motor. Astfel, pierderea selectivă a unui transportor de glutamat poate provoca excitotoxicitate în SLA prin creşterea nivelurilor extracelulare de glutamat.

O a doua modificare a semnalizării glutamatului a fost găsită recent în neuronii motori spinali de la cinci pacienţi cu SLA. Editarea ARN este un proces prin care codonii specificaţi de genă sunt modificaţi de deaminaze dependente de ARN. În subunităţile receptorului GluR2, acest proces este practic 100% eficient, având ca rezultat conversia glutaminei în arginină în al doilea domeniu transmembranar al acestei subunităţi, ceea ce reduce semnificativ permeabilitatea la calciu a unei subclase majore de receptori de glutamat. Eficienţa editării a fost redusă la mai mult de 50% dintre neuronii pacienţilor cu SLA. Deoarece şoarecii transgenici care exprimă GluR2 făcut artificial mai permeabil la calciu dezvoltă o boală neuronului motor târziu în viaţă, este posibil ca editarea defectuoasă a GluR2 să contribuie la patogenia ALS. Aceste descoperiri sugerează că ALS sporadic poate fi cauzată de un defect în metabolismul ARN.

Radicalii liberi

Aproximativ 10% dintre cazurile de SLA sunt familiale, iar 20% din aceste cazuri familiale rezultă din mutaţii missense ale genei citosolice superoxid dismutază de cupru-zinc (SOD1) de pe braţul lung al cromozomului 21. SOD1 catalizează formarea peroxidului de hidrogen din anionii superoxid. Peroxidul de hidrogen este apoi detoxificat de catalază sau glutation peroxidază pentru a forma apă. Nu toate mutaţiile reduc activitatea SOD1, iar tulburarea este de obicei moştenită ca o trăsătură autosomal dominantă, ceea ce sugerează că SLA familială rezultă din creşterea, mai degrabă decât pierderea, a funcţiei. Acest lucru este susţinut de constatarea că şoarecii transgenici care exprimă SOD1 mutant dezvoltă o boală a neuronului motor analogă cu SLA familială umană, în timp ce şoarecii care nu au SOD1 nu dezvoltă boala neuronului motor. O ipoteză sugerează că enzima mutantă are o specificitate de substrat modificată, care catalizează reducerea peroxidului de hidrogen pentru a produce radicali hidroxil şi folosind peroxinitrit pentru a produce nitrarea reziduurilor de tirozină din proteine. Acest lucru este în concordanţă cu constatările privind nivelurile crescute de proteine carbonil în creier şi niveluri crescute de nitrotirozină liberă în măduva spinării la pacienţii cu SLA. EAAT2 poate fi, de asemenea, inactivat de SOD1 mutant, promovând astfel excitotoxicitatea. Unele mutaţii promovează, de asemenea, formarea de agregate SOD, care pot fi neurotoxice.

Proteinele citoscheletice

Neuronii motori tind să fie foarte mari, cu axoni extrem de lungi, iar proteinele citoscheletice care menţin structura axonală pot fi ţinte critice pentru leziunile neuronului motor. Un rol pentru disfuncţia neurofilamentului în SLA este susţinut de constatarea că incluziunile neurofilamentoase în corpurile celulare şi axonii proximali sunt o caracteristică timpurie a patologiei ALS. În plus, mutaţii în subunitatea neurofilamentului lanţului greu (NF-H) au fost detectate la unii pacienţi cu SLA sporadică, sugerând că variantele NF-H pot fi un factor de risc pentru SLA. Periferina este o altă proteină de filament intermediară găsită cu neurofilamente în incluziunile neuronale din SLA şi la şoarecii cu mutaţii SOD1. Expresia periferinei este crescută ca răspuns la leziunile celulare, iar supraexprimarea periferinei cauzează o boală a neuronului motor cu debut tardiv la şoareci. Incluziunile care conţin periferină şi neurofilamente pot interfera cu transportul axonal, ducând la eşecul menţinerii structurii axonale şi a transportului de macromolecule, cum ar fi factorii neurotrofici necesari supravieţuirii neuronului motor.

TDP-43

O descoperire interesantă a proteinei de răspuns transactiv de legare la ADN-ul 43 (TDP-43) poate oferi noi indicii cu privire la etiologia acestei tulburări. Această proteină recent descoperită este componenta majoră a incluziunilor ubiquitinate, tau-negative, care sunt semnul patologic al ALS sporadic şi familial şi al demenţei frontotemporale (FTD). De asemenea, se găseşte în unele cazuri de boala Alzheimer şi boala Parkinson. Mutaţiile acestei gene, localizate pe cromozomul 1, se segregează împreună cu boala în formele familiale de SLA şi FTD şi nu se găsesc în SOD1 familială ALS. FTD şi ALS se suprapun în aproximativ 15-25% din cazuri, iar aceste tulburări încep să fie denumite „proteinopatii TDP-43". Au fost identificate mai multe alte gene şi regiuni genice care cauzează atât FTD, cât şi ALS, inclusiv TARDBP pe cromozomul 1p36.2, MAPT pe cromozomul 7q21 şi DCTN1 pe cromozomul 2p13.

C9ORF72

Cauza genetică majoră a SLA şi/sau FTD a fost recent descoperită. Două echipe de cercetare independente au identificat repetări hexanucleotidice într-un intron al C9ORF72 pe cromozomul 9 în 34% din cazurile familiale de SLA, 6% din cazurile sporadice de SLA, 26% din cazurile familiale de FTD şi 5% din cazurile sporadice de FTD. Proteina are o funcţie necunoscută. Aceste mutaţii probabil induc o mutaţie de câştig de funcţie similară cu alte tulburări de expansiune repetă necodificatoare. Această descoperire a unei alte tulburări cauzate de repetarea nucleotidelor poate oferi o justificare suplimentară pentru o nouă paradigmă de dezvoltare a medicamentelor concentrată pe scăderea expresiei acestor repetări toxice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile clinice ale bolii neuronului motor?

Care genă este responsabilă pentru unele cazuri de SLA familială şi care este un mecanism molecular postulat prin care mutaţia provoacă boala?

Ce alte două mecanisme pot juca un rol în degenerarea neuronului motor?

BOALA PARKINSON

Prezentare clinică

Parkinsonismul este un sindrom clinic de rigiditate, bradikinezie, tremor şi instabilitate posturală. Majoritatea cazurilor se datorează bolii Parkinson, o afecţiune idiopatică cu o prevalenţă de aproximativ 1-2 la 1000. În prima jumătate a secolului trecut, parkinsonismul a fost o sechelă frecventă a encefalitei von Economo. Parkinsonismul poate rezulta şi din expunerea la anumite toxine, cum ar fi manganul, disulfura de carbon, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină (MPTP) şi monoxid de carbon. Mai multe medicamente, în special butirofenone, fenotiazine, metoclopramidă, rezerpină şi tetrabenazină, pot provoca parkinsonism reversibil. Parkinsonismul poate rezulta, de asemenea, din traumatisme ale capului repetate sau poate fi o caracteristică a mai multor boli ale ganglionilor bazali, inclusiv boala Wilson, unele cazuri de boală Huntington cu debut precoce, atrofia sistemului multiplu (MSA) şi paralizia supranucleară progresivă. În aceste tulburări, sunt prezente şi alte simptome şi semne împreună cu parkinsonismul.

Patologie şi patogeneză

În boala Parkinson, există degenerarea selectivă a populaţiilor de celule care conţin monoamine în trunchiul cerebral şi ganglionii bazali, în special a neuronilor dopaminergici pigmentaţi ai substanţei negre. În plus, neuronii împrăştiaţi în ganglionii bazali, trunchiul cerebral, măduva spinării şi ganglionii simpatici conţin

corpi de incluziune eozinofili, citoplasmatici (corpi Lewy). Acestea conţin agregate filamentoase de a-sinucleină, împreună cu parkină, sinfilina, neurofilamente şi proteine ale veziculelor sinaptice.

Indicii importante despre patogeneza bolii Parkinson au fost descoperite prin studiul neurotoxinei puternice MPTP. MPTP este un produs secundar al sintezei unui derivat opioid sintetic al meperidinei. Utilizarea ilegală a preparatelor opioide puternic contaminate cu MPTP a dus la mai multe cazuri de parkinsonism la începutul anilor 1980. MPTP lezează selectiv neuronii dopaminergici din creier şi produce un sindrom clinic foarte asemănător cu boala Parkinson.

MPTP intră în creier (Figura 7-29) şi este convertit de monoaminoxidaza B prezentă în glia şi terminalele nervoase serotoninergice în N-metil-4-fenildihidropiridină (MPDP+), care difuzează prin membranele gliale şi apoi suferă oxidare neenzimatică şi reducere la metabolitul activ N-metil-piridiniu (fenil-4-metil-4-MPP). Transportatorii de membrană plasmatică care acţionează în mod normal pentru a opri acţiunea monoaminelor prin eliminarea lor din sinapse preia MPP+. MPP+ interiorizat inhibă fosforilarea oxidativă prin

interacţiunea cu complexul I al lanţului de transport de electroni mitocondrial. Acest lucru inhibă producţia de ATP şi reduce metabolismul oxigenului molecular, permiţând formarea crescută de peroxid, radicali hidroxil şi radicali superoxid care reacţionează cu lipidele, proteinele şi acizii nucleici care provoacă leziuni celulare. În sprijinul rolului disfuncţiei mitocondriale şi a leziunilor oxidative în patogeneza bolii Parkinson este dovezi că insecticidul rotenona, care inhibă complexul mitocondrial I, produce parkinsonism la animalele cu degenerarea neuronilor dopaminergici nigrostriatali şi incluziuni citoplasmatice care seamănă cu corpii Lewy. Expunerea la paraquat, un erbicid comun similar structural cu MPP+ care inhibă şi complexul I, poate duce la degenerarea selectivă a neuronilor dopaminergici şi la agregarea a-sinucleinei. Mai mult, activitatea complexului I afectată a fost observată în liniile celulare derivate de la pacienţii cu boala Parkinson şi o variantă genetică a NADH dehidrogenazei 3 din complexul I este asociată cu un risc redus de boală în rândul caucazienii. Astfel, modificările activităţii complexului I mitocondrial par să joace un rol important în patogeneza bolii Parkinson.

FIGURA 7—29 Mecanismul propus al parkinsonismului indus de MPTP. MPTP intră în astrocitele creierului şi este convertit în MPDP+ prin acţiunea monoaminoxidazei de tip B (MAO-B). MPDP+ este apoi metabolizat extracelular în MPP+, care este preluat prin situsurile de captare a dopaminei de la terminalele nervoase dopaminei şi concentrat în mitocondrii. Perturbarea rezultată a funcţiei mitocondriale poate duce la moarte neuronală. (Redesenat, cu permisiunea, din Greenberg DA et al, eds. Clinical Neurology, a 5-a ed. McGraw-Hill, 2002.)

Motivele pentru care neuronii dopaminergici par selectiv vulnerabili la inhibarea complexului I sunt neclare. Deşi controversate, unele dovezi sugerează că dopamina poate promova neurotoxicitatea. Adăugarea de dopamină exogenă este toxică pentru neuronii din cultură. Dopamina suferă auto-oxidare pentru a genera radicali superoxid sau este metabolizată de monoaminoxidază pentru a genera peroxid de hidrogen. Superoxid dismutaza catalizează conversia superoxidului în H2O2, care este transformat de glutation peroxidază şi catalază în apă. Cu toate acestea, H2O2 poate reacţiona şi cu fierul feros pentru a forma radicali hidroxil foarte reactivi. Astfel, dopamina din neuronii dopaminergici poate furniza o sursă de specii reactive de oxigen, care, atunci când sunt cuplate cu o funcţie redusă a complexului I, poate promova moartea celulelor.

Aproximativ 5% din cazurile de boala Parkinson sunt familiale. Studiile genetice care au identificat mutaţii cauzale în cinci gene oferă informaţii importante despre căile moleculare implicate în boală. Aceste gene includ genele pentru a-sinucleină (PARK1), parkin (PARK2), DJ-1 (PARK7), ubiquitin-C-hidrolază-Ll (PARK5), PTEN (omologul de fosfatază şi tensină şters pe cromozomul 10) indus de kinaza 1 (PINK1) şi bogat în leucină 2 (repetă L kiRRK2).

Mutaţiile genei pentru a-sinucleina de pe cromozomul 4q21-23 cauzează boala Parkinson autosomal dominantă. Alfa-sinucleina se găseşte în terminalele nervoase în imediata apropiere a veziculelor sinaptice. Funcţia sa normală nu este cunoscută. Supraexprimarea a-sinucleinei umane nemutante la şoarecii transgenici are ca rezultat formarea de corpi Lewy, terminale dopaminergice reduse în striat şi performanţa motrică afectată care rezultă din formarea de complexe anormale la sinapsa cu proteinele SNARE. Triplicarea genomică a a-sinucleinei care duce la supraexpresie a fost documentată într-o familie umană cu boală Parkinson autosomal dominantă. Acest lucru sugerează că producţia de incluziuni neuronale care conţin a-sinucleină, mai degrabă decât o schimbare a funcţiei a-sinucleinei, contribuie la degenerarea neuronilor dopaminergici. Interesant este că şoarecii lipsiţi de a-sinucleină sunt rezistenţi la efectele toxice ale inhibitorului complex I MPTP, ceea ce sugerează că disfuncţia mitocondrială generează un mediu care favorizează agregarea şi neurodegenerarea a-sinucleinei.

Proteinele pliate greşit, deteriorate sau neasamblate sunt în general degradate printr-un proces care implică ataşarea covalentă a ubiquitinei. Ubiquitina este o proteină cu 76 de reziduuri care marchează proteinele pentru procesare de către un complex proteolitic (proteazom). O mutaţie missens într-o componentă a sistemului ubiquitin-proteazom, hidrolaza ubiquitin carboxil terminală L1, a fost găsită într-o familie cu boală Parkinson autosomal dominantă. Mutaţiile parkinului de pe cromozomul 6q25 au fost identificate în cazuri de parkinsonism juvenil autosomal recesiv. Parkina este o ubiquitin ligază E3 care catalizează adăugarea de ubiquitină la proteine specifice pentru a le ținti spre degradare. Mutaţiile parkinului cunoscute cauzează pierderea funcţiei, ceea ce duce probabil la o perturbare a degradării proteinelor. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor cu mutaţii parkine nu au corpi Lewy, ceea ce sugerează că alte mecanisme, cum ar fi stresul oxidativ crescut, provoacă neurodegenerare la aceşti pacienţi. În sprijinul acestui mecanism este constatarea că mutanţii Drosophila care nu au parkin prezintă patologie mitocondrială.

Cea mai comună formă genetică cunoscută a bolii Parkinson a fost descoperită recent. Mutaţiile enzimei glucocerebrozidazei (GCase) reprezintă 3% din cazurile sporadice de boală Parkinson şi 25% din cazurile de boală Parkinson cu debut juvenil. Această enzimă este implicată în procesarea lizozomală. Activitatea enzimei este redusă cu 58% la substanţa neagră a pacienţilor heterozigoţi şi cu 33% la pacienţii cu boală Parkinson sporadică. Inhibarea acestei enzime duce la acumularea de a-sinucleină, ceea ce duce la inhibarea în continuare a acestei enzime.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile clinice ale parkinsonismului?

Care sunt unele dintre cauzele acestui sindrom?

Care sunt două mecanisme majore propuse pentru a explica patofiziologia bolii Parkinson?

MYASTENIA GRAVIS

Prezentare clinică

Miastenia gravis este o tulburare autoimună de transmitere neuromusculară. Caracteristicile clinice majore sunt oboseala fluctuantă şi slăbiciunea care se ameliorează după o perioadă de repaus şi după administrarea de inhibitori ai acetilcolinesterazei. Muşchii cu unităţi motorii mici, cum ar fi muşchii oculari, sunt cel mai adesea afectaţi. Muşchii orofaringieni, flexorii şi extensorii gâtului, muşchii proximali ai membrelor şi muşchii erectori ai coloanei vertebrale sunt implicaţi mai rar. În cazurile severe, toţi muşchii sunt slabi, inclusiv diafragma şi muşchii intercostali, iar moartea poate rezulta din insuficienţă respiratorie.

Aproximativ 5% dintre pacienţi au hipertiroidism coexistent. Artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi polimiozita sunt, de asemenea, mai frecvente la pacienţii cu miastenia gravis decât în populaţia generală şi până la 30% dintre pacienţi au o rudă maternă cu o tulburare autoimună. Aceste asociaţii sugerează că pacienţii cu miastenia gravis au o predispoziţie genetică la boli autoimune.

Patologie şi patogeneză

Anormalitatea structurală majoră în miastenia gravis este o simplificare a regiunii postsinaptice a sinapsei neuromusculare. Placa terminală musculară prezintă crăpături sinaptice rare, superficiale şi anormal de largi sau absente. În schimb, numărul şi dimensiunea veziculelor presinaptice sunt normale. Pot fi prezente colecţii împrăştiate de limfocite, unele în vecinătatea plăcilor terminale motorii. IgG şi componenta C3 a complementului sunt prezente la membrana postsinaptică.

Studiile electrofiziologice indică faptul că membrana postsinaptică are un răspuns scăzut la acetilcolină aplicată. Studiile cu a-bungarotoxină marcată cu iod-125, care se leagă cu afinitate mare de AChR nicotinice musculare, arată o scădere cu 70-90% a numărului de receptori pe placă terminală în muşchii afectaţi. Anticorpii circulanţi la receptor sunt prezenţi la 90% dintre pacienţi, iar tulburarea poate fi transferată pasiv la animale prin administrarea de IgG de la pacienţii afectaţi. Mai mult, imunizarea cu proteina AChR din muşchi poate produce miastenie la animalele de experiment. Anticorpii blochează legarea acetilcolinei şi activarea receptorului (Figura 7-30). În plus, anticorpii leagă moleculele receptorului, crescând internalizarea şi degradarea receptorului.

Anticorpul legat activează, de asemenea, distrugerea mediată de complement a regiunii postsinaptice, ducând la simplificarea plăcii de capăt. Mulţi pacienţi cărora le lipsesc anticorpii la AChR au autoanticorpi în schimb împotriva receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK), care este un mediator important al grupării AChR la placa terminală. Aceşti anticorpi inhibă gruparea receptorilor în cultura de celule musculare.

În timpul stimulării repetitive a unui nerv motor, numărul de cuante eliberate de terminalul nervos scade odată cu stimulii succesivi. În mod normal, acest lucru nu cauzează nicio afectare clinică deoarece un număr suficient de canale AChR sunt deschise de nivelul redus de neurotransmiţător. Cu toate acestea, în miastenia gravis, în care există o deficienţă a numărului de receptori funcţionali, transmiterea neuromusculară eşuează la niveluri mai scăzute de eliberare cuantică. Din punct de vedere electrofiziologic, aceasta este măsurată ca o scădere a potenţialului de acţiune musculară compus în timpul stimulării repetitive a unui nerv motor. Clinic, aceasta se manifesta prin oboseala musculara cu activitate sustinuta sau repetata.

Tratamentul a redus rata mortalităţii de la aproximativ 30% la 5% în miastenia gravis generalizată. Cele două strategii de bază pentru tratament care decurg din cunoaşterea patogenezei sunt creşterea cantităţii de acetilcolină la joncţiunea neuromusculară şi inhibarea distrugerii AChR mediată imun.

Prin prevenirea metabolismului acetilcolinei, inhibitorii colinesterazei pot compensa scăderea normală a neurotransmiţătorului eliberat în timpul stimulării repetate. Terapia cu inhibitori de colinesterază poate provoca, de asemenea, o creştere paradoxală a slăbiciunii cunoscută sub numele de criză colinergică, care rezultă dintr-un exces de acetilcolină. La nivel molecular, legarea acetilcolinei deschide mai întâi canalele de cationi nicotinici, dar cu expunerea continuă la agonist, canalele desensibilizează şi se închid din nou. Canalele desensibilizate îşi recuperează sensibilitatea la acetilcolină numai după ce neurotransmiţătorul este îndepărtat. Eliminarea acetilcolinei este afectată atunci când activitatea colinesterazei este inhibată. Acest lucru poate duce la un bloc de depolarizare al neurotransmisiei similar cu efectul agentului paralitic depolarizant succinilcolina sau insecticidelor organofosfatice şi gazelor nervoase care inhibă în mod semnificativ acetilcolinesteraza. Prin urmare, doza de inhibitori ai colinesterazei trebuie reglată cu atenţie pentru a reduce miastenia, dar pentru a evita o criză colinergică.

Plasmafereza, corticosteroizii şi medicamentele imunosupresoare sunt eficiente în reducerea nivelurilor de autoanticorpi la AChR şi suprimarea bolii. Se crede că timusul joacă un rol important în patogeneza bolii prin furnizarea de celule T helper sensibilizate împotriva proteinelor timice care reacţionează încrucişat cu AChR. La majoritatea pacienţilor cu miastenie gravis, timusul este hiperplazic, iar 10-15% au timoame. Timectomia este indicată dacă se suspectează un timom. La pacienţii cu miastenie generalizată fără timom, timectomia induce remisiunea la 35% şi ameliorează simptomele la alţi 45% dintre pacienţi.

Pentru pacienţii cu miastenie gravis negativă la anticorpi AChR care testează pozitiv pentru anticorpul MuSK, caracteristicile clinice şi tratamentul sunt diferite. Pacienţii tind să fie femei mai tinere cu slăbiciune bulbară, iar atrofia musculară este adesea observată, în special la nivelul limbii, ceea ce face dificilă distingerea de boala neuronului motor. Rezultatele studiilor de stimulare repetitivă şi ale studiilor electromiografice cu o singură fibră (EMG) la nivelul membrelor sunt adesea normale, necesitând studii faciale pentru a pune un diagnostic. Inhibitorii colinesterazei agravează adesea aceşti pacienţi, dar schimbul

de plasmă este foarte eficient, la fel ca şi terapia imunosupresoare mai puţin convenţională. Timectomia nu este în mod clar benefică în acest sens

populatie.

În cele din urmă, există pacienţi cu miastenia gravis fără anticorpi nici pentru anticorpii AChR, nici pentru MuSK, denumiţi pacienţi dublu seronegativi. Recent, un nou anticorp a fost găsit la 50% dintre aceşti pacienţi. Anticorpii la proteina 4 legată de lipoproteine (LRP4), care este receptorul de legare a agrinei al complexului MuSK, perturbă gruparea AChR indusă de agrină, provocând simptomele bolii. Prezentarea clinică a acestor pacienţi este similară cu cea a celor cu AChR-miastenia gravis fără timom.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este prezentarea clinică a miasteniei gravis?

Ce cauzează această tulburare?

Care este fiziopatologia simptomelor în miastenia gravis?

EPILEPSIE

Prezentare clinică

Convulsiile sunt tulburări paroxistice ale funcţiei cerebrale cauzate de o descărcare sincronă anormală a neuronilor corticali. Epilepsiile sunt un grup de tulburări caracterizate prin convulsii recurente. Aproximativ 0,6% dintre oamenii din Statele Unite suferă de convulsii recurente, iar epilepsia idiopatică reprezintă mai mult de 75% din toate tulburările convulsive. În unele forme de epilepsie idiopatică, este evidentă o bază genetică. Alte forme sunt secundare leziunilor cerebrale cauzate de accident vascular cerebral, traumatism, o leziune în masă sau infecţie. Aproximativ două treimi din cazurile noi apar la copii, iar majoritatea acestor cazuri sunt idiopatice sau cauzate de traume. În schimb, convulsiile sau epilepsia cu debut la viaţa adultă se datorează mai des leziunilor cerebrale subiacente sau cauzelor metabolice.

Convulsiile sunt clasificate după date comportamentale şi electrofiziologice (Tabelul 7-2). Crizele tonico-clonice generalizate sunt atacuri caracterizate printr-o pierdere bruscă a conştienţei urmată rapid de contracţia tonicului muscular, care determină extinderea membrelor şi arcuirea spatelui. Faza tonica dureaza 10-30 de secunde si este urmata de o faza clonica de smucire a membrelor. Trecutul creşte în frecvenţă până la un vârf după 15-30 de secunde şi apoi încetineşte treptat în alte 15-30 de secunde.

După aceea, pacientul rămâne inconştient timp de câteva minute. Pe măsură ce conştiinţa este recâştigată, există o perioadă de confuzie postictală care durează câteva minute. La pacienţii cu convulsii recurente sau cu o anomalie structurală sau metabolică subiacentă, confuzia poate persista câteva ore. Anomalii focale pot fi prezente la examenul neurologic în

perioada postictală. Astfel de descoperiri sugerează o leziune focală a creierului care necesită studii de laborator şi radiologice suplimentare.

TABELUL 7—2 Clasificarea simplificată a convulsiilor.

Parţial (crize focale)

Crize simple parţiale cu simptome motorii, senzoriale, psihice sau autonome

8. Crize parţiale complexe

C. Convulsii parţiale cu generalizare secundară

Convulsii generalizate

Convulsii de absenţă

Crize tonico-clonice

Altele (mioclonice, tonice, clonice, atone)

Crizele de absenţă tipice încep în copilărie şi, de obicei, se remit până la vârsta adultă. Convulsiile sunt caracterizate de scurte pierderi de conştienţă care durează câteva secunde fără pierderea posturii. Aceste vrăji pot fi asociate cu clipirea pleoapelor, mişcări uşoare ale capului sau smuciri scurte ale muşchilor membrelor. Imediat după criză, pacientul este complet alert. Vrăjile pot apărea de mai multe ori pe parcursul zilei şi pot afecta performanţa şcolară. Electroencefalograma (EEG) arată curse caracteristice de vârfuri şi valuri la o rată de trei pe secundă, în special după hiperventilaţie (Figura 7-31). Tulburarea se transmite ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranţă incompletă.

FIGURA 7-31 EEG al unui pacient cu convulsii tipice de absenţă (petit mal), care arată o explozie de activitate generalizată de vârf şi undă de 3 Hz (centrul înregistrării), care este bilateral simetrică şi bisincronă. Cabinele cu numere impare indică plasarea electrozilor peste partea stângă a capului; numere pare, cele din partea dreaptă. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Unele forme de epilepsie provoacă convulsii cu doar o fază tonică sau clonică. La altele, criza se manifestă prin pierderea bruscă a tonusului muscular (crize atonice). În epilepsia mioclonică, apar contracţii bruşte şi scurte ale muşchilor. Crizele mioclonice sunt întâlnite în anumite boli neurodegenerative sau după leziuni cerebrale difuze, aşa cum se întâmplă în timpul ischemiei cerebrale globale.

Crizele focale sunt cauzate de o boală focală a creierului. Prin urmare, în general, pacienţii cu convulsii discognitive simple sau focale ar trebui investigaţi pentru leziuni cerebrale subiacente. Crizele focale simple încep cu fenomene motorii, senzoriale, vizuale, psihice sau autonome, în funcţie de locaţia focarului convulsiilor. Conştiinţa este păstrată cu excepţia cazului în care descărcarea convulsivă se extinde în alte zone, producând o criză tonico-clonică (generalizare secundară). Crizele discognitive focale se caracterizează prin apariţia bruscă a tulburărilor de conştienţă cu mişcări stereotipe, coordonate, involuntare (automatisme). Imediat înainte de afectarea conştiinţei, poate exista o aură constând din senzaţii abdominale neobişnuite, halucinaţii olfactive sau senzoriale, frică inexplicabilă sau iluzii de familiaritate (deja vu). Convulsiile durează de obicei 2-5 minute şi sunt urmate de confuzie postictală. Se poate produce o generalizare secundară. Focalizarea crizei se află de obicei în lobul temporal sau frontal.

Patogeneza

Activitatea neuronală normală are loc într-o manieră nesincronizată, cu grupuri de neuroni inhibate şi excitate secvenţial în timpul transferului de informaţii între diferite zone ale creierului. Crizele apar atunci când neuronii sunt activaţi sincron. Tipul de convulsii depinde de localizarea activităţii anormale şi de modelul de răspândire la diferite părţi ale creierului.

Descărcări de vârf interictale sunt adesea observate pe înregistrările EEG de la pacienţii cu epilepsie. Acestea se datorează depolarizării sincrone a unui grup de neuroni într-o zonă anormal de excitabilă a creierului. Experimental, aceasta este cunoscută sub denumirea de depolarizare paroxistică şi este urmată de un potenţial ulterioară hiperpolarizant care este corelaţia celulară a undei lente care urmează descărcărilor de vârf pe EEG. Schimbarea este produsă de curenţii de depolarizare generaţi la sinapsele excitatoare şi de influxul ulterior de sodiu sau calciu prin canalele dependente de tensiune.

În mod normal, neuronii excitatori de descărcare activează interneuronii inhibitori din apropiere care suprimă activitatea celulei de descărcare şi a vecinilor săi. Majoritatea sinapselor inhibitoare folosesc neurotransmiţătorul GABA. Curenţii de potasiu dependenţi de tensiune şi dependenţi de calciu sunt, de asemenea, activaţi în neuronul de descărcare pentru a suprima excitabilitatea. În plus, adenozina generată din adenozin trifosfat (ATP) eliberat în timpul excitaţiei suprimă şi mai mult excitaţia neuronală prin legarea de receptorii de adenozină prezenţi pe neuronii din apropiere. Perturbarea acestor mecanisme inhibitoare prin modificări ale canalelor ionice sau prin lezarea neuronilor inhibitori şi a sinapselor poate permite dezvoltarea unui focar de convulsii. În plus, grupurile de neuroni pot deveni sincronizate dacă circuitele excitatorii locale sunt îmbunătăţite prin reorganizarea reţelelor neuronale după leziuni cerebrale.

Răspândirea unei descărcări locale are loc printr-o combinaţie de mecanisme. În timpul depolarizării paroxistice, potasiul extracelular se acumulează, depolarizând neuronii din apropiere. Frecvenţa crescută a descărcărilor creşte afluxul de calciu în terminalele nervoase, crescând eliberarea de neurotransmiţători la sinapsele excitatorii printr-un

proces cunoscut sub numele de potenţare post-tetanică. Aceasta implică un aflux crescut de calciu prin canalele dependente de tensiune şi prin subtipul V-metil-D-aspartat (NMDA) al canalelor ionice dependente de receptorul de glutamat. Canalele dependente de receptorul NMDA trec de preferinţă ionii de calciu, dar sunt relativ inactiv în timpul transmisiei sinaptice normale, deoarece sunt blocate de ionii de magneziu. Blocul de magneziu este ameliorat prin depolarizare. În schimb, efectul neurotransmisiei sinaptice inhibitoare pare să scadă odată cu stimularea de înaltă frecvenţă. Acest lucru se poate datora parţial desensibilizării rapide a receptorilor GABA la concentraţii mari de GABA eliberat. Efectul net al acestor modificări este de a recruta neuronii vecini într-o descărcare sincronă şi de a provoca o criză.

În epilepsia secundară, pierderea circuitelor inhibitoare şi încolţirea fibrelor din neuronii excitatori par a fi importante pentru generarea unui focar de convulsii. În mai multe dintre epilepsiile idiopatice, studiile genetice au identificat mutaţii în canalele ionice. În epilepsia mioclonică severă a sugarului, o formă de epilepsie cu debut precoce, mutaţiile se găsesc cel mai frecvent în SCN1A, o subunitate a canalului Na+. Convulsiile neonatale familiale benigne au fost legate de mutaţii în două canale K+ omoloage dependente de voltaj: KCNQ2 codificat de o genă de pe cromozomul 20q13.3 şi KCNQ3 codificat de o genă de pe cromozomul 8q24. Epilepsia generalizată asociată cu convulsii febrile a fost legată de mutaţii în SCN1A şi SCN1B, ambele fiind subunităţi de canal Na+ dependente de voltaj, şi GABRG2, o genă a subunităţii receptorului GABAA. O altă afecţiune rară, epilepsia autozomal dominantă nocturnă a lobului frontal, este asociată cu mutaţii pe cromozomul 20q13.2 în gena pentru subunitatea a4 a receptorilor colinergici nicotinici neuronali. În cele din urmă, un studiu de asociere la nivelul întregului genom în epilepsia generalizată idiopatică a dezvăluit primele variante comune de risc genetic. Aceste variante au fost găsite în gene atât cu căi cunoscute, cât şi în mare parte necunoscute, cum ar fi CHRM3, VRK2, ZEB2. Mutaţiile PNPO au ca rezultat deficienţa de piridoxamină 5'-fosfat oxidază (PNPO), determinând o formă de encefalopatie epileptică neonatală. Şi, după cum sa menţionat mai sus, mutaţiile SCN1A sunt prezente în epilepsia mioclonică severă a sugarului.

Modelele animale au oferit indicii cu privire la patogeneza crizelor de absenţă. Crizele de absenţă apar din descărcări talamice sincrone mediate de activarea curenţilor de calciu cu prag scăzut (T sau curenţi „tranzitori") în neuronii talamici. Etosuximida anticonvulsivă blochează canalele T şi suprimă crizele de absenţă la om. Canalele T sunt mai probabil să fie activate după hiperpolarizarea membranei celulare. Activarea receptorilor GABAB hiperpolarizează neuronii talamici şi facilitează activarea canalului T. Şoarecii letargici (lh/lh) demonstrează vrăji de absenţă frecvente însoţite de descărcări de unde de vârf de 5 până la 6 Hz pe EEG şi răspund la medicamentele utilizate în epilepsia absenţei umane. O singură mutaţie într-o genă de pe cromozomul 2 are ca rezultat această tulburare autozomal recesiv. Există o creştere a numărului de receptori GABAB în cortexul cerebral la şoarecii cu această tulburare, iar agonistul GABAB baclofen agravează convulsii, în timp ce antagoniştii le atenuează. Acest lucru sugerează că reglarea anormală a funcţiei sau expresiei receptorului GABAB poate fi importantă în patogeneza crizelor de absenţă. Acest lucru este susţinut de constatarea că y-hidroxibutiratul, care provoacă modificări

comportamentale şi electroencefalografice similare cu cele observate în timpul atacurilor de absenţă, activează receptorii GABAB şi că agoniştii GABAB cresc, iar antagoniştii GABAB reduc descărcările de unde de vârf la şobolanii susceptibili genetic la convulsii de absenţă (şobolani GAERS).

Principalele ţinte pentru anticonvulsivantele disponibile în prezent sunt (1) canalele de sodiu şi calciu dependente de tensiune care sunt implicate în generarea potenţialelor de acţiune şi eliberarea neurotransmiţătorilor; şi (2) canale legate de ligand care modulează excitaţia şi inhibarea sinaptică. Mulţi agenţi acţionează prin mai mult de un mecanism. Câteva anticonvulsivante şi unele dintre presupusele mecanisme de acţiune ale acestora sunt enumerate în Tabelul 7-3.

TABELUL 7—3 Mecanisme de acţiune cunoscute ale unor medicamente anticonvulsivante.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este prezentarea clinică a principalelor tipuri de convulsii?

Care sunt unele tulburări care duc la epilepsie secundară şi ce modificări ale structurii creierului duc la epilepsie secundară?

Ce tipuri de mutaţii au fost asociate cu epilepsiile idio-opate?

DEMENTA SI BOALA ALZHEIMER

1. Caracteristicile clinice ale demenţei

Demenţa este un declin dobândit al funcţiei intelectuale care duce la pierderea independenţei sociale. Pacienţii se confruntă cu afectarea memoriei şi a cel puţin o altă zonă a funcţiei corticale, cum ar fi limbajul, calculul, orientarea spaţială, luarea deciziilor, judecata sau raţionamentul abstract. Spre deosebire de pacienţii cu stări de confuzie, simptomele progresează de la luni la ani, iar vigilenţa este păstrată până în stadiile foarte târzii ale bolii. Demenţa afectează 5-20% dintre persoanele peste 65 de ani şi, deşi nu face parte din îmbătrânirea normală, incidenţa acesteia creşte odată cu vârsta. Cele mai frecvente cauze, enumerate în Tabelul 7-4, reprezintă aproape 90% din cazuri. Cauzele tratabile sunt importante de recunoscut şi includ hipotiroidismul, deficitul de vitamina B12, neurosifilisul, tumora cerebrală, hidrocefalia cu presiune normală (comunicantă) şi hematomul subdural cronic. În plus, deşi nu se poate vindeca, demenţa asociată cu infecţia cu HIV poate fi încetinită prin tratamentul antiretroviral. Aproximativ 10-15% dintre pacienţii trimişi pentru evaluarea demenţei suferă de depresie („pseudodemenţă”), care poate răspunde şi la tratament.

TABELUL 7—4 Cauzele majore ale demenţei.

Boala Alzheimer (>50% din cazuri)

Infarcte cerebrale multiple

Demenţă cu corpi Lewy

Alcool: ism

Hidrocefalie de presiune Mormăi

Neoplasme primare sau metastatice ale SNC

Demenţa frontotemporală

boala Parkinson

boala Huntington

Alege boala

Boli prionice (de exemplu, boala Creutzfeldt-Jakob)

Neurosifilis

infecţie cu HIV

Hipotiroidismul

Deficitul de vitamine Bl>r Bfc, Bt sau niacina

Meningita cronica

Hematom subdural

Boala cerebrală este a doua cea mai frecventă cauză de demenţă (după boala Alzheimer). În astfel de cazuri, demenţa rezultă fie din infarcte multiple pe teritoriul vaselor cerebrale majore (demenţă multi-infarct), fie din infarcte subcorticale în distribuţiile arteriolelor de penetrare profundă (stare lacunară, boala Binswanger, encefalopatie arteriosclerotică subcorticală). Există de obicei un istoric de progresie treptată a deficitelor neurologice, semne focale la examenul neurologic şi infarcte multiple la studiile imagistice ale creierului. Pacienţii au, în general, antecedente de hipertensiune arterială sau alţi factori de risc pentru ateroscleroză.

Intoxicaţia cronică cu medicamente este adesea enumerată ca o cauză a demenţei, dar de fapt produce o stare de confuzie. Existenţa demenţei induse de alcool este controversată. Deşi studiile pe animale şi culturi celulare oferă dovezi pentru un efect neurotoxic direct al alcoolului, demenţa la pacienţii cu alcoolism rezultă şi din deficienţa nutriţională asociată,

traumatisme craniene recurente şi (rar) degenerescenţă hepatocerebrală dobândită, o complicaţie a insuficienţei hepatice cronice cauzată de ciroza alcoolică.

Boala Alzheimer

Caracteristici clinice

Boala Alzheimer este cea mai frecventă cauză a demenţei şi reprezintă mai mult de 50% din cazuri. Este o tulburare lent progresivă care se desfăşoară pe o perioadă de 5-10 ani, începând de obicei cu afectarea învăţării şi a memoriei recente. Anomia, afazia şi acalculia se dezvoltă în cele din urmă, provocând pierderea capacităţii de angajare şi incapacitatea de a gestiona finanţele. Dezorientarea spaţială face ca pacienţii să se piardă cu uşurinţă, iar apraxiile duc la dificultăţi la gătit, curăţenie şi autoîngrijire. Poate apărea o tulburare a mersului lobului frontal, cu paşi scurti, târşători, postură flectată, dificultăţi de întoarcere şi tendinţă de a cădea înapoi (retropulsie) similară cu cea observată în boala Parkinson. În etapele ulterioare, graţiile sociale se pierd şi pot apărea simptome psihiatrice precum paranoia, halucinaţiile şi iluziile. Tratamentele cu colinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină şi galantamina, pot ajuta pentru câţiva ani la îmbunătăţirea memoriei, dar în cele din urmă degenerarea neuronală progresează şi aceste medicamente nu mai sunt eficiente. Pacienţii cu boli terminale sunt imobilizaţi la pat, muţi şi incontinenti.

Patologie

Patologia bolii Alzheimer se caracterizează prin plăci nevrite extracelulare în cortexul cerebral şi în pereţii vaselor de sânge meningeale şi cerebrale (Figura 7-32). Aceste plăci conţin un miez dens de material amiloid înconjurat de neurite distrofice (axoni şi dendrite), astrocite reactive şi microglia. Alte modificări structurale includ formarea de încurcături neurofibrilare intraneuronale, pierderi neuronale şi sinaptice, astrocitoză reactivă şi proliferare microglială. Există controverse cu privire la caracteristicile care sunt cele mai legate de patogeneza bolii. Formarea plăcilor nevrite este caracteristică în special bolii Alzheimer, dar există puţine dovezi că cursul sau debutul bolii se corelează cu numărul plăcii. Încurcăturile neurofibrilare sunt filamente elicoidale pereche compuse dintr-o formă hiperfosforilată a proteinei microtubulilor tau. Ele nu sunt specifice pentru boala Alzheimer şi apar în mai multe alte tulburări neurodegenerative. În general, toate modificările patologice sunt cele mai proeminente în hipocamp, cortexul entorinal, cortexul de asociere şi creierul anterior bazal. Acest lucru explică simptomele timpurii ale pierderii memoriei şi perturbarea funcţiilor corticale superioare, cu păstrarea funcţiei senzoriale şi motorii primare până mai târziu în cursul bolii.

FIGURA 7—32 Plăci de amiloid în cortexul cerebral în boala Alzheimer.

Fiziopatologia

A. Amiloid ^-Peptide — Proteina principală din plăcile nevrite este peptida amiloid 0 (A0), care este derivată proteolitic dintr-o proteină de membrană, proteina precursor 0-amiloid (APP) codificată de o genă de pe cromozomul 21q21.3-22.05. APP interacţionează cu matricea extracelulară şi susţine creşterea neuriţilor în culturile neuronale. Dovezile genetice implică A0 în patogeneza bolii Alzheimer. Aproape toţi pacienţii cu trisomie 21 (sindrom Down) dezvoltă modificări patologice care nu se pot distinge de cele observate în boala Alzheimer, sugerând că având o copie crescută a genei APP creşte metabolismul APP la A0. Aproximativ 10% din cazurile de boală Alzheimer sunt familiale, cu debut precoce (înainte de vârsta de 65 de ani) şi moştenire autosomal dominantă. În aproximativ 5% dintre aceste familii, boala Alzheimer este strâns legată de mutaţiile missens care flanchează imediat secvenţa Ap din gena APP. Şoarecii transgenici care exprimă APP uman cu aceste mutaţii prezintă niveluri crescute de Ap, anomalii de comportament şi plăci nevrite. Mutaţiile APP au ca rezultat fie producţia crescută a tuturor formelor de Ap, fie în principal forma lungă de 42 de aminoacizi, Ap42, care se autoagregă şi promovează formarea plăcii. Ap este toxic pentru neuronii cultivaţi şi stimulează producţia de citokine din celulele microgliale. Ap declanşează, de asemenea, eliberarea de glutamat din celulele gliale şi poate răni neuronii prin excitotoxicitate. Aceste dovezi leagă o producţie crescută de Ap, în special Ap42, de boala Alzheimer şi sugerează că Ap provoacă neurodegenerarea. Şoarecii transgenici care exprimă forme mutante de APP uman familial dezvoltă disfuncţie sinaptică înainte de depunerea plăcii, ceea ce indică faptul că formele difuzibile de Ap sunt neurotoxice. Acest lucru poate explica de ce numărul plăcii şi severitatea bolii se corelează slab.

B. Preseniline - Căile enzimatice care reglează formarea Ap sunt domenii critice ale cercetării actuale care pot duce la noi tratamente. Unele indicii au venit din analiza unor familii suplimentare cu boala Alzheimer. APP este scindată la terminalul amino al secvenţei Ap de către enzima de scindare a proteinei precursoare beta-amiloid, ancorată la membrană, cunoscută şi sub denumirea de beta-secretază. Această scindare generează un fragment carboxil terminal cu 99 de aminoacizi. O a doua activitate enzimatică numită y-secretază scindează acest fragment pentru a produce Ap. Aproape 70% din cazurile familiale de boala Alzheimer au fost legate de mutaţii missens ale genei PS-1/S182, pe cromozomul 14q24.3, care codifică o proteină cu şapte transmembranare (presenilina 1). Alte 20% din cazuri au fost legate de mutaţii ale unei alte gene, STM2 (presenilină 2), pe cromozomul 1q31-42. Proteinele codificate de aceste gene sunt 67% identice în secvenţa de aminoacizi şi probabil că au funcţii similare. Dovezile actuale indică faptul că presenilinele sunt subunităţi ale y-secretazei, deoarece şoarecii mutanţi care nu au nici presenilină prezintă o funcţie redusă a y-secretazei, iar mutaţiile concepute pentru a inhiba funcţia aspartil protează prezisă a presenilinelor elimină activitatea y-secretazei. Variantele mutante ale presenilinelor asociate cu boala Alzheimer familială cresc producţia de Ap42. Acest lucru sugerează că aceste mutaţii produc boala Alzheimer prin modificarea selectivă a activităţii y-secretazei pentru a favoriza producerea formei mai lungi, producătoare de amiloid, a Ap. În plus, y-secretaza este importantă pentru procesarea proteinelor Notch şi a altor

substraturi critice pentru funcţia neuronală, iar şoarecii cu deficit de preseniline prezintă deficienţe în memoria spaţială şi plasticitatea sinaptică. Astfel, deficitul de y-secretază poate contribui la neurodegenerarea la pacienţii cu mutaţii preseniline.

Apolipoproteina E — Majoritatea pacienţilor cu boala Alzheimer au vârsta peste 60 de ani, iar la aproximativ 50% dintre aceşti pacienţi, izoforma e4 a apolipoproteinei E (apoE4) a fost identificată ca factor de risc. ApoE este o proteină de 34 kDa care mediază legarea lipoproteinelor de receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) şi proteina înrudită cu receptorul LDL (LRP). Este sintetizat şi secretat de astrocite şi macrofage şi se consideră că este important pentru mobilizarea lipidelor în timpul dezvoltării normale a sistemului nervos şi în timpul regenerării nervilor periferici după leziune. Există trei izoforme majore (apoE2, apoE3 şi apoE4), care apar din diferite alele (e2, e3 şi e4) ale unei singure gene pe cromozomul 19q13.2. Alela e3 este cea mai comună, reprezentând aproximativ 75% din toate alelele, în timp ce e2 şi e4 reprezintă aproximativ 10% şi, respectiv, 15%. Alela e4 este asociată cu un risc crescut şi cu debut mai devreme al bolii Alzheimer familiale şi sporadice cu debut tardiv. În schimb, moştenirea e2 este asociată cu risc scăzut şi debut mai târziu. Este important de menţionat că boala Alzheimer se dezvoltă în absenţa e4 şi, de asemenea, că multe persoane cu e4 scapă de boala. Prin urmare, genotiparea nu este recomandată în prezent ca un test genetic util.

Mecanismul prin care alelele apoE modifică riscul de boală este incert. În neuronii cultivaţi, apoE3 creşte creşterea neuriţilor în prezenţa lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută, în timp ce apoE4 inhibă creşterea. Pacienţii cu Alzheimer homozigoţi pentru alela e4 au plăci senile mai mari şi mai dense decât pacienţii homozigoţi pentru alela e3. ApoE se găseşte în plăcile nevrite, iar apoE4 leagă Ap mai uşor decât apoE3. Prin urmare, apoE4 poate facilita formarea plăcii sau poate reduce clearance-ul Ap din ţesutul cerebral. În plus, apoE intră în neuroni şi leagă proteina tau asociată microtubulilor, care este constituentul major al încurcăturilor neurofibrilare. ApoE3 leagă tau mult mai avid decât apoE4. Legarea apoE3 de tau poate preveni formarea de încurcături neurofibrilare şi poate susţine ansamblul normal de microtubuli necesar pentru creşterea neuritei.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele tratabile ale demenţei?

Care sunt caracteristicile clinice ale bolii Alzheimer?

În ce proteine există mutaţii asociate cu formele familiale ale bolii Alzheimer?

Care este asocierea dintre apolipoproteina E şi boala Alzheimer?

AVC

Prezentare clinică

Accidentul vascular cerebral este un sindrom clinic caracterizat prin apariţia bruscă a unui deficit neurologic focal care persistă cel puţin 24 de ore şi rezultă dintr-o anomalie a circulaţiei cerebrale. Este a treia cauză de deces în Statele Unite. Incidenţa accidentului vascular cerebral creşte odată cu vârsta şi este mai mare la bărbaţi decât la femei. Factorii de risc semnificativi includ hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul, fumatul, consumul intens de alcool şi utilizarea contraceptivelor orale. Progresele în neuroimagistică au avut un impact mare asupra tratamentului şi a rezultatelor.

Fiziopatologia

Alimentare vasculară

Simptomele şi semnele focale care rezultă din accidentul vascular cerebral se corelează cu zona creierului furnizată de vasul de sânge afectat. Există două mari categorii de accident vascular cerebral, bazate pe patogeneză: ischemic şi hemoragic (Tabelul 7-5). În accidentul vascular cerebral ischemic, ocluzia vasculară întrerupe fluxul sanguin către o anumită regiune a creierului, producând un model destul de caracteristic de deficite neurologice care rezultă din pierderea funcţiilor controlate de acea regiune. Modelul deficitelor rezultate din hemoragie este mai puţin previzibil deoarece depinde de localizarea sângerării şi, de asemenea, de factorii care afectează funcţia regiunilor cerebrale aflate la distanţă de hemoragie (de exemplu, creşterea presiunii intracraniene, edem cerebral, compresia ţesutului cerebral vecin, ruperea sângelui în ventriculi sau spaţiul subarahnoidian).

TABELUL 7—5 Clasificarea accidentului vascular cerebral.

Accident vascular cerebral ischemic

Ocluzie trombotică

Vase mari (artere cerebrale majore)

Vase mici (accident vascular cerebral lacunar)

Ocluzie venoasă

Ocluzie embolica

Arteră la arteră

Cardioembolic

Hemoragie Accident vascular cerebral

Hemoragie intraparenchimatoasă

Hemoragia subarahnoidiană

Hemoragie subdurală

Hemoragia epidurala

Infarct ischemic hemoragic

Accident vascular cerebral ischemic

Accidentul vascular cerebral ischemic rezultă din ocluzia trombotică sau embolică a vaselor cerebrale. Deficitele neurologice cauzate de ocluzia arterelor mari (Figura 733) rezultă din ischemia focală în zona creierului furnizată de vasul afectat (Figura 7-34) şi produc sindroame clinice recunoscute (Tabelul 7-6). Nu toate semnele sunt prezente la fiecare pacient, deoarece amploarea deficitului depinde de prezenţa fluxului sanguin colateral, de variaţiile individuale ale anatomiei vasculare, de tensiunea arterială şi de locaţia exactă a ocluziei. Tromboza implică de obicei arterele carotide interne, cerebrale medii sau bazilare. Simptomele evoluează de obicei în câteva minute şi pot fi precedate de episoade scurte de deficite focale reversibile cunoscute sub numele de atacuri ischemice tranzitorii. Embolii din inimă, arcul aortic sau arterele carotide oclud de obicei artera cerebrală medie, deoarece transportă mai mult de 80% din fluxul sanguin către emisfera cerebrală. Embolii care călătoresc în arterele vertebrale şi bazilare se găsesc în mod obişnuit la vârful arterei bazilare sau în una sau ambele artere cerebrale posterioare.

Arteră bazilară cu ramuri pontine

Artera cerebeloasă anterioară inferioară Arteră cerebeloasă posterioară inferioară Artera vertebrală stângă

FIGURA 7—33 Arterele cerebrale majore. A: Vedere anterioară. B: Vedere inferioară care arată cercul lui

Willis şi arterele principale ale trunchiului cerebral. (Redesenat, cu permisiune, din Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, ed. 28. McGraw-Hill, 2017.)

FIGURA 7-34 Teritoriile vasculare ale arterelor cerebrale majore. A: Secţiune coronală prin creier. B: Secţiune orizontală prin creier. C: Aportul vascular la cortexul cerebral. (Redesenat, cu permisiunea, din Chusid JG. Neuroanatomie corelativă şi neurologie funcţională, ed. a 19-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1985 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

TABELUL 7-6 Teritorii vasculare şi caracteristici clinice în accidentul vascular cerebral ischemic.

Accidentele vasculare cerebrale ischemice care implică ocluzia arterelor mici apar în anumite locaţii, unde perfuzia depinde de vasele mici care sunt arterele de capăt. Majoritatea rezultă dintr-o modificare degenerativă a vasului, descrisă patologic ca lipohialinoză, care este cauzată de hipertensiune arterială cronică şi predispune la ocluzie. Cele mai frecvente vase implicate sunt arterele lenticulostriate, care iau naştere din artera cerebrală medie proximală şi perfuzează ganglionii bazali şi capsula internă. De asemenea, frecvent afectate sunt ramurile mici ale arterelor bazilare şi cerebrale posterioare care pătrund în trunchiul cerebral şi talamus. Ocluzia acestor vase provoacă zone mici de leziuni tisulare cunoscute sub numele de infarcte lacunare. Acestea apar de obicei în putamen, caudat, talamus, pont şi capsula internă şi mai rar în substanţa albă subcorticală şi cerebel. Infarctele lacunare produc mai multe sindroame clinice destul de stereotipe. Cele mai frecvente două sunt accidentul vascular cerebral pur motor şi accidentul vascular cerebral pur senzorial. În accidentul vascular cerebral pur motor, infarctul este de obicei în capsula internă sau în puţul contralateral faţă de partea slabă. În accidentul vascular cerebral pur senzorial, infarctul este de obicei în talamusul contralateral.

Mai multe tulburări vasculare, cardiace şi hematologice pot provoca ischemie cerebrală focală (Tabelul 7—7). Cea mai frecventă este ateroscleroza arterelor mari ale gâtului şi bazei creierului (Figura 7-35). Se crede că ateroscleroza apare din lezarea celulelor endoteliale vasculare prin injurii mecanice, biochimice sau inflamatorii (vezi capitolul 11). Leziunile endoteliale stimulează ataşarea monocitelor şi limfocitelor circulante, care migrează în peretele vasului şi stimulează proliferarea celulelor musculare netede şi a fibroblastelor. Acest lucru duce la formarea unei plăci fibroase. Celulele endoteliale deteriorate oferă, de asemenea, un nidus pentru agregarea şi activarea trombocitelor. Trombocitele activate secretă factori de creştere care încurajează proliferarea în continuare a muşchilor netezi şi a fibroblastelor. Placa se poate mări în cele din urmă pentru a oclude vasul sau se poate rupe, eliberând embolii.

TABELUL 7—7 Condiţii asociate cu ischemie cerebrală focală.

Tulburări vasculare

Ateroscleroza

Displazia fibromusculară

Vasculita

Sistemică (poliarterita nodoasă, lupus, arterită cu celule gigantice, granulomatoză cu poliangeită (fostă granulomatoză Wegner], arterită Takayasu)

SNC primar

Meningită (sifilis, tuberculoză, fungică, bacteriană, herpes zoster)

induse de droguri (cocaina, amfetamine)

Disecţia arterei carotide sau vertebrale

Infarct lacunar

Migrenă

Ocluzii intracraniene progresive multiple (sindrom Moyamoya)

Tromboză venoasă sau sinusală

Tulburări cardiace

Tromb mural

Boală cardiacă reumatică

Aritmii

Endocardita

Prolapsul valvei mitrale

Embolism paradoxal

Mixom atrial

Valvele cardiace protetice

Tulburări hematologice

Trombocitoza

Policitemie

Siclemie

Leucocitoza

Stări de hipercoagulare (homocisteinemie, deficit de proteină S, sindrom antifosfolipidic, siclemie)

Artera co mm unică anterioară

Artera cerebeloasă anterioară inferioară

Artera cerebeloasă posterioară inferioară

Artera cerebeloasă superioară

Artera cerebrală medie

Artera comunicantă posterioară

Cerebra anterioară

Artera cerebrală posterioară

Artera carotidă internă

Artera bazilară

Artera vertebrală

FIGURA 7-35 Locurile de predilecţie (zone roşii închise) pentru ateroscleroză în arteria intracraniană

circulaţie. (Redesenat, cu permisiunea, din Aminoff MJ et al, eds. Clinical Neurology, a 9-a ed. McGraw-Hill, 2015.)

Hemoragie Accident vascular cerebral

Hematoamele epidurale şi subdurale apar de obicei ca sechele ale leziunilor capului. Hematoamele epidurale apar din deteriorarea unei artere, de obicei artera meningeală medie, care poate fi ruptă printr-o lovitură la osul temporal. Sângele disecă dura de pe craniu şi comprimă emisfera situată dedesubt. Pierderea iniţială a conştienţei din cauza rănii rezultă din comoţie şi poate fi tranzitorie. Simptomele neurologice revin câteva ore mai târziu, deoarece hematomul exercită un efect de masă care poate fi suficient de sever pentru a provoca hernie cerebrală (vezi Figura 727). Hematoamele subdurale apar de obicei din sângele venos care se scurge din venele corticale rupte care unesc spaţiul subdural. Acestea pot fi rupte de traume relativ minore, în special la vârstnici. Sângele este sub presiune scăzută, iar simptomele rezultate din efectul de masă pot să nu apară timp de câteva zile.

Hemoragia subarahnoidiană poate apărea în urma traumatismelor craniene, a extinderii sângelui dintr-un alt compartiment în spaţiul subarahnoidian sau a rupturii unui anevrism arterial. Disfuncţia cerebrală apare din cauza presiunii intracraniene crescute şi din cauza efectelor toxice prost înţelese ale sângelui subarahnoid asupra ţesutului cerebral şi a vaselor cerebrale. Cea mai frecventă cauză a hemoragiei subarahnoidiene spontane (netraumatice) este ruptura unui anevrism de boabe, despre care se crede că apare dintr-o slăbiciune congenitală a pereţilor vaselor mari de la baza creierului. Anevrismele devin simptomatice la vârsta adultă, de obicei după a treia decadă. Ruptura creşte brusc presiunea intracraniană, ceea ce poate întrerupe fluxul sanguin cerebral şi poate provoca o leziune concusivă generalizată. Acest lucru duce la pierderea conştienţei la aproximativ jumătate dintre pacienţi. Cu hemoragii foarte mari, ischemia cerebrală globală poate provoca leziuni grave ale creierului şi comă prelungită. Ischemia focală poate rezulta mai târziu din vasospasmul arterelor la sau în apropierea locului de ruptură. Recurenţa hemoragiei în primele câteva zile este o complicaţie frecventă şi adesea fatală.

Hemoragia intraparenchimatoasă poate rezulta din creşteri acute ale tensiunii arteriale sau dintr-o varietate de tulburări care slăbesc vasele. Hematomul rezultat determină un deficit neurologic focal prin comprimarea structurilor adiacente. În plus, efectele metabolice ale sângelui extravazat perturbă funcţia ţesutului cerebral din jur, iar vasele din apropiere sunt comprimate, provocând ischemie locală. Hipertensiunea cronică este cel mai frecvent factor predispozant. La pacienţii hipertensivi, mici anevrisme Charcot-Bouchard apar în pereţii arterelor mici penetrante şi se consideră că sunt principalele locuri de ruptură. Cele mai vulnerabile sunt vasele mici implicate şi ele în infarctul lacunar. Hemoragiile hipertensive apar în principal în ganglionii bazali, talamus (Figura 7-36), pons şi cerebel şi mai rar în substanţa albă subcorticală. Alte cauze ale hemoragiei intraparenchimatoase includ malformaţiile vasculare, care conţin vase anormal de fragile susceptibile de a se rupe la presiuni arteriale normale şi anumite tumori cerebrale, cum ar fi glioblastomul multiform, care induc proliferarea vaselor fragile în interiorul tumorii. Anumite tulburări de trombocite şi de coagulare pot predispune la hemoragie intracerebrală prin inhibarea coagulării. Cocaina şi

amfetaminele provoacă creşterea rapidă a tensiunii arteriale şi sunt cauze frecvente ale hemoragiei intraparenchimatoase la adulţii tineri. Hemoragia poate fi legată de sângerare spontană de la creşterea acută a tensiunii arteriale, ruptura unei anomalii vasculare oculte sau vasculită indusă de medicamente. Angiopatia amiloidă cerebrală este o afecţiune care apare în principal la vârstnici şi poate fi asociată cu boala Alzheimer. Depunerea de amiloid slăbeşte pereţii vaselor corticale mici şi provoacă hemoragie lobară, adesea în mai multe locuri.

FIGURA 7-36 CT scan în hemoragia intracerebrală hipertensivă. Sângele este văzut ca un semnal de mare densitate la locul hemoragiei în talamus (săgeata stânga) şi în extinderea acestuia în ventriculul trei (săgeata sus) şi coarnele occipitale ale ventriculilor laterali ipsilateral (săgeata de jos) şi contralaterală (săgeata dreapta). (Reprodus, cu permisiunea, de la Greenberg DA et al, eds. Clinical Neurology, a 8-a ed. McGraw-Hill, 2012.)

Excitotoxicitate

Majoritatea eforturilor de intervenţie în accident vascular cerebral s-au concentrat asupra sistemului vascular. În accidentul vascular cerebral ischemic, aceste eforturi includ restabilirea circulaţiei prin endarterectomie chirurgicală şi reducerea trombozei cu medicamente anticoagulante, antiplachetare şi trombolitice. O abordare complementară este încercarea de a reduce vulnerabilitatea ţesutului cerebral la afectarea ischemică. Acest lucru se bazează pe observaţiile conform cărora homeostaza glutamatului SNC este modificată semnificativ în timpul ischemiei, ceea ce duce la niveluri crescute şi toxice de glutamat extracelular.

Neuronii adânci într-un focar ischemic mor din cauza lipsei de energie. Cu toate acestea, la marginea regiunii ischemice, neuronii par să moară din cauza stimulării excesive a receptorilor de glutamat (Figura 7-37). După cum sa menţionat, glutamatul este eliberat la sinapsele excitatoare, iar nivelurile de glutamat din spaţiul extracelular sunt în mod normal strâns reglate de sistemele de recaptare dependente de sodiu în neuroni şi gliale. În glia, glutamatul este detoxificat în continuare prin conversia în glutamină prin intermediul enzimei dependente de ATP glutamin sintetaza. Glutamina este apoi eliberată de glia şi preluată de neuroni, unde este reambalată în vezicule sinaptice pentru eliberarea ulterioară. Ischemia privează creierul de oxigen şi glucoză, iar perturbarea rezultată a metabolismului celular epuizează neuronii şi glia de rezervele de energie necesare pentru a menţine gradienţii normali de ioni transmembranari. Aceasta duce la acumularea de Na+ intracelular şi la prăbuşirea gradientului transmembranar de Na+, care la rândul său inhibă absorbţia glutamatului. Scăderea rezervelor de energie reduce, de asemenea, conversia glutamatului în glutamină în glia. Ambele evenimente promovează acumularea de glutamat extracelular, care stimulează receptorii de glutamat de pe neuronii din jur, provocând

intrarea Ca2+ şi Na+. Influxul de cationi depolarizează aceşti neuroni, stimulând un influx suplimentar de Ca2+ prin canalele tensionate.

FIGURA 7—37 Excitotoxicitatea în ischemia neuronală. Epuizarea rezervelor de energie inhibă Na+-K+ ATPaza, ceea ce duce la acumularea de K+ extracelular şi la o scădere a Na+ extracelular. Creşterea K+ extracelular depolarizează terminalele nervoase, determinând eliberarea de glutamat. Reducerea Na+ extracelular reduce absorbţia de glutamat dependentă de Na+, potenţiind efectele sinaptice ale glutamatului eliberat. Acest

2+ generează o creştere susţinută a Ca intracelular în celula postsinaptică, ducând la moartea celulei. „X" aldine, roşu, indică inhibarea Na+-K+ ATPazei (stânga), transportatorilor de glutamat (dreapta) şi glutamin sintetazei (jos). Alte abrevieri sunt definite în legenda din Figura 7-28.

De asemenea, ischemia perturbă homeostazia K+, ducând la o creştere a concentraţiei de K+ extracelular ([K+]o). Activitatea neuronală poate creşte rapid [K+]o, iar o funcţie majoră a celulelor gliale este de a menţine [K+]o la aproximativ 3 mmol/L pentru a ajuta neuronii să-şi menţină potenţialul membranei de repaus. Doi transportatori dependenţi de energie sunt deosebit de importanţi pentru îndepărtarea K+ extracelular de către glia: o ATPază Na+-K+ şi un transportor de anioni care cotransportă K+ şi Na+ cu Cl-. În ischemie, aceste mecanisme dependente de energie eşuează, iar K+ eliberat în spaţiul extracelular nu mai poate fi preluat de glia. Acest lucru depolarizează neuronii deoarece gradientul de K+ de-a lungul membranelor neuronale determină nivelul potenţialului membranei de repaus. Depolarizarea activează eliberarea neurotransmiţătorilor, crescând acumularea de glutamat la sinapsele excitatoare şi în spaţiul extracelular.

Efectul net al acestor evenimente este un aflux extraordinar de Na+ şi Ca2+ în neuroni prin canale ionice dependente de glutamat şi voltaj. Supraîncărcarea rezultată în Ca2+ intracelular pare a fi deosebit de toxică şi poate depăşi capacitatea neuronului de a extruda sau de a sechestra cationul. Acest lucru are ca rezultat activarea susţinută a unei varietăţi de enzime sensibile la calciu, inclusiv proteaze, fosfolipaze şi endonucleaze, ducând la moartea celulelor. În sprijinul unui mecanism excitotoxic de moarte celulară în accident vascular cerebral sunt studiile pe animale care demonstrează o reducere a dimensiunii leziunilor ischemice după tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de glutamat.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt diferenţele dintre prezentarea clinică a AVC rezultat din ischemie şi AVC cauzat de hemoragie spontană?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale accidentului vascular cerebral?

Ce rol joacă glutamatul în leziunile neuronale în timpul ischemiei?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 755-58 pentru răspunsuri)

CAZUL 31

O femeie de 70 de ani este adusă la Urgenţe după o cădere. Ea locuieşte singură şi a fost găsită de un vecin care i-a auzit ţipetele. Vecina ei a ajutat-o să se ridice, dar a constatat că nu poate merge şi a avut probleme în a-şi menţine echilibrul. Vecina ei a mai remarcat că în apartamentul ei erau multe sticle goale de vodcă. La examinare, pacientul este alert şi cooperant. Are un mers instabil, larg şi un test Romberg pozitiv. Ea are dismetrie evidentă la testarea deget-la-nas şi călcâi-tibie. Razele X arată osteopenie, iar imagistica prin rezonanţă magnetică a capului arată o uşoară atrofie cerebrală şi cerebeloasă. Nivelul ei de alcool în sânge este de 0,08%; alte rezultate ale testelor de laborator sunt normale.

Întrebări

Care este cauza probabilă a căderii pacientului şi a constatărilor neurologice?

Care sunt caracteristicile clinice comune ale acestei afecţiuni?

Dacă mulţi membri ai familiei ei, inclusiv persoane care nu au consumat niciodată alcool, ar avea simptome similare, ce tulburare neurologică ai putea bănui?

CAZUL 32

Un bărbat dreptaci în vârstă de 43 de ani se prezintă la clinică cu debut treptat a slăbiciunii mâinii drepte şi a braţului. Era sănătos şi era un jucător pasionat de golf până acum câteva săptămâni, când a observat că întâmpină probleme în a-şi menţine bâta stabilă în timpul swing-ului. Distanţa lui de condus scăzuse considerabil şi începuse să scadă lucruri pe care le ţinea cu mâna dreaptă. Nu avea amorţeală sau alte simptome senzoriale. La examenul fizic apare bine si are semne vitale normale. Are epuizare uşoară şi fasciculaţii de-a lungul muşchiului brahioradial drept. Puterea lui de prindere este de 4 din 5 pe dreapta şi 5 din 5 pe stânga. Are reflexe absente la braţul drept şi 1+ reflexe la stânga. O electromielogramă arată caracteristici ale denervaţiei, inclusiv un număr crescut de descărcări spontane în muşchii în repaus şi o reducere a numărului de unităţi motorii detectate în timpul contracţiei voluntare. Un diagnostic de scleroză laterală amiotrofică (ALS) este întreţinut.

Întrebări

Care sunt simptomele clinice prezente şi evoluţia cursului clinic în SLA?

Ce celule sunt afectate în SLA?

Care sunt unele mecanisme moleculare posibile responsabile de modificările patologice?

CAZUL 33

Un bărbat de 63 de ani vine la clinică cu un istoric de câteva luni de dificultăţi în mers şi coordonare. Mersul este dificil şi aproape că a căzut de mai multe ori, mai ales când încearcă să schimbe direcţia. De asemenea, a descoperit că folosirea mâinilor este dificilă, iar alţi oameni au observat că mâinile îi tremură. Examenul fizic se remarcă printr-un tremor în repaus la nivelul mâinilor care dispare odată cu mişcarea intenţionată. Are un mers târâit, cu dificultăţi de întoarcere. Există aşa-numita rigiditate a roţii dinţate în braţe, o senzaţie sacadată cu flexie pasivă şi extensie a braţelor.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Ce caracteristici clinice fac acest diagnostic probabil?

Care sunt modificările patologice subiacente responsabile de prezentarea clinică?

Care sunt unele posibile mecanisme moleculare responsabile pentru

modificari patologice?

CAZUL 34

O femeie de 35 de ani se prezintă la clinică cu o plângere principală de vedere dublă. Ea raportează o vedere dublă intermitentă şi care se agravează progresiv timp de aproximativ 2 luni, rar la început, dar acum în fiecare zi. Lucrează ca programator de computere, iar simptomele cresc cu cât se uită mai mult la ecranul computerului. Ea a observat, de asemenea, o cădere a pleoapelor, care pare să se agraveze odată cu lucrul prelungit la ecran. Ambele simptome dispar cu repaus. În general, este obosită, dar nu a observat nicio altă slăbiciune sau simptome neurologice. Istoricul ei medical este neremarcabil. Examenul fizic este notabil doar pentru constatările neurologice. Examenul nervilor cranieni dezvăluie mişcarea laterală afectată a ochiului drept şi ptoza bilaterală, care se agravează cu mişcări repetate ale ochiului. Examinările motorii, senzoriale şi reflexe sunt de altfel neremarcabile.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Care este patogeneza acestei boli?

Ce alte manifestări neurologice v-aţi aştepta să vedeţi?

Care este mecanismul prin care slăbiciunea musculară oculară a acestui pacient creşte odată cu activitatea prelungită?

Ce afectiuni asociate ar trebui investigate la acest pacient?

Ce tratamente ar trebui luate în considerare?

CAZUL 35

Un bărbat în vârstă de 73 de ani este adus de soţia sa cu îngrijorare în legătură cu înrăutăţirea memoriei sale. Este un inginer pensionar care s-a pierdut recent în cartierul în care locuieşte de 30 de ani. A fost găsit rătăcind şi a fost adesea adus acasă de vecini. Când a fost întrebat

despre asta, devine supărat şi defensiv şi afirmă că încerca doar să facă nişte exerciţii. De asemenea, a avut probleme în a se îmbrăca şi a-şi echilibra carnetul de cecuri. Un examen fizic nu este remarcabil, cu excepţia faptului că el obţine 12 puncte din 30 la Mini-Mental State Examination, un test de funcţie cognitivă. O analiză metabolică este normală. O tomografie computerizată a capului arată atrofie generalizată a creierului, deşi poate doar ceea ce ar fi de aşteptat pentru vârsta lui. El este diagnosticat cu demenţă, probabil din cauza bolii Alzheimer.

Întrebări

Dacă se face o biopsie a creierului, ce este probabil să se găsească?

Unde în creier sunt schimbările caracteristice bolii Alzheimer cele mai proeminente şi cum explică aceasta evoluţia simptomelor?

Care este rolul peptidei amiloid în boala Alzheimer?

Există un rol pentru testarea genetică pentru a determina riscul de a dezvolta boala Alzheimer în acest moment?

CAZUL 36

Un bărbat de vârstă mijlocie este transportat inconştient la Urgenţe şi însoţit de o asistentă de la etajul medical. Asistenta afirmă că pacienta era la coadă în faţa ei în cantina spitalului când a căzut brusc la podea. Apoi a avut o „criză tonico-clonică generalizată". Ea a chemat asistenţă şi l-a însoţit la departamentul de urgenţe. Nu sunt disponibile alte informaţii istorice. La examinarea fizică, pacientul este confuz şi nu răspunde la comenzi. El respiră adecvat şi are oxigen la locul lui prin dinte nazale. Semnele sale vitale sunt următoarele: temperatura, 38°C; tensiunea arterială, 170/90 mm Hg; ritmul cardiac, 105 bpm; frecvenţa respiratorie, 18/min. Saturaţia de oxigen este de 99% la 2 L de oxigen. Examenul neurologic este notabil pentru pupile reactive de 3 mm, reflexul gag intact, mişcarea scăzută a părţii stângi a corpului şi reflexele Babinski bilateral. Examenul este de altfel neremarcabil.

Întrebări

Descrieţi ce se înţelege prin criză tonico-clonică generalizată.

Care sunt unele dintre cauzele care stau la baza tulburărilor convulsive? Care este cauza care v-ar putea preocupa cel mai mult la acest pacient?

Care este patofiziologia probabilă a crizei la acest pacient?

CAZUL 37

Un bărbat de 72 de ani se prezintă la urgență cu debut acut de slăbiciune pe partea dreaptă. Pacientul lua micul dejun când și-a pierdut brusc puterea pe partea dreaptă a corpului, astfel încât nu a putut să-și miște brațul sau piciorul drept. El a observat, de asemenea, o pierdere a senzației la brațul și piciorul drept și dificultăți de vorbire. Soția sa a sunat la 911, iar el a fost adus la Urgențe. Istoricul său medical este remarcabil pentru hipertensiune arterială de lungă durată, hipercolesterolemie și boala coronariană recent diagnosticată. La examenul fizic, tensiunea lui este de 190/100 mm Hg. Examenul neurologic este remarcabil pentru căderea feței drepte și o hemipareză dreaptă densă. Un reflex Babinski este prezent în dreapta. Scanarea CT a creierului nu arată nicio dovadă de hemoragie. Pacientul este internat la UTI neurologic.

Întrebări

Care este diagnosticul? Ce arteră sau teritoriu vascular este susceptibil să fie implicat?

Care sunt câțiva factori de risc pentru această afecțiune?

Care sunt posibilele mecanisme prin care acest bărbat a dezvoltat aceste deficite neurologice focale? Care sunt cel mai probabil la acest pacient? De ce?

Ce tulburare de bază poate fi responsabilă? Cum are ca rezultat un accident vascular cerebral?

REFERINȚE

General

Kandel ER și colab. Principles of Neural Science, ed. a 5-a. McGraw-Hill, 2012.

Ropper A și colab. Adams și Principiile lui Victor de neurologie, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2014.

Neuroanatomia funcțională

Aminoff M și colab. Neurologie clinică, ed. a 9-a. McGraw-Hill, 2015.

Campbell WW. Examenul neurologic al lui DeJong, ed. a 7-a. Lippincott Williams și Wilkins, 2012.

Ataxie cerebeloasă

Maas RP și colab. Stadiul preclinic al ataxiilor spinocerebeloase. Neurologie. 7 iulie 2015;85(1):96-103. [PMID: 26062625]

Paulson și colab. Ataxiile spinocerebeloase de poliglutamină - de la gene la potențiale tratamente. Nat Rev Neurosci. 2017 Oct;18(10):613-26. [PMID: 28855740]

Perucca G și colab. Rolul neuroimagisticii în diagnosticul ataxiilor cerebeloase ereditare în copilărie. J Neuroradiol. 2016 iunie;43(3):176-85. [PMID: 27126632]

Ramirez-Zamora A şi colab. Cauze tratabile ale ataxiei cerebeloase. Mov Disorder. 2015 Apr 15;30(5):614-23. [PMID: 25757427]

Rossi M şi colab. Ataxiile cerebeloase autosomale dominante: o revizuire sistematică a caracteristicilor clinice. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):607-15. [PMID: 24765663]

Shakkottai VG şi colab. Neurogenetică clinică: ataxie spinocerebeloasă autosomal dominantă. Neurol Clin. 2013 Nov;31(4):987-1007. [PMID: 24176420]

Etaj E. Ataxii cerebeloase genetice. Semin Neurol. 2014 iulie;34(3):280-92. [PMID: 25192506]

Todd P et al. Prezentare generală a ataxiei cerebeloase la adulţi. La zi. 20 ian 2017. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cerebellar-ataxia-in-adults.

Boala neuronului motor

Kaur SJ şi colab. Patogeneza mediată de SOD1 mutantă a sclerozei laterale amiotrofice. Gene. 15 februarie 2016;577(2):109-18. [PMID: 26657039]

Laferriere F şi colab. Progrese şi provocări în înţelegerea patogenezei cu mai multe faţete a sclerozei laterale amiotrofice. Swiss Med Wkly. 30 ianuarie 2015;145:w14054. [PMID: 25635517]

Mavlyutov TA şi colab. Rolul receptorului sigma-1 în scleroza laterală amiotrofică (ALS). J Pharmacol Sci. 2015 ian;127(1):10-6. [PMID: 25704013]

Peters OM şi colab. Mecanisme emergente ale patologiei moleculare în SLA. J Clin Invest. 2015 mai;125(5):1767-79. Eroare în: J Clin Invest. 2015 iunie;125(6):2548. [PMID: 25932674]

Saberi S et al. Neuropatologia sclerozei laterale amiotrofice şi variantele acesteia. Neurol Clin. 2015 noiembrie;33(4):855-76. [PMID: 26515626]

Taylor JP şi colab. Decodificarea ALS: de la gene la mecanism. Natură. 2016 Nov 9;539(7628):197-206. [PMID: 27830784]

Therrien M, Dion PA, Rouleau GA. ALS: Evoluţii recente din studiile genetice. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jun;16(6):59. [PMID: 27113253]

Trias E şi colab. Semnificaţia fenotipurilor celulelor gliale aberante în patofiziologia sclerozei laterale amiotrofice. Neurosci Lett. 2017 1 ianuarie;636:27-31. [PMID: 27473942]

Boala Parkinson

Amalric M. Direcţionarea receptorilor metabotropi de glutamat (mGluRs) în boala Parkinson. Curr Opin Pharmacol. Februarie 2015;20:29-34. [PMID: 25462289]

Ambrosi G şi colab. O actualizare suplimentară privind rolul excitotoxicității în patogeneza bolii Parkinson. J Neural Transm (Viena). 2014 Aug;121(8):849-59. [PMID: 24380931]

Fernandez HH. Actualizare 2015 privind boala Parkinson. Cleve Clin J Med. 2015 septembrie;82(9):563-8. [PMID: 26366951]

Ferreira M şi colab. O revizuire actualizată a geneticii bolii Parkinson și a corelațiilor clinicopatologice. Acta Neurol Scand. 2017 Mar;135(3):273-84. [PMID: 27273099]

Gardoni F şi colab. Direcționarea sinapselor glutamatergice în boala Parkinson. Curr Opin Pharmacol. Februarie 2015;20:24-8. [PMID: 25462288]

Reichmann H şi colab. Caracteristicile nemotorii ale bolii Parkinson: fiziopatologie și progrese în management. Curr Opin Neurol. 2016 Aug;29(4):467-73. [PMID: 27262147]

Schneider SA şi colab. Caracteristicile clinice și patologice ale bolii Parkinson. Curr Top Behav Neurosci. 2015;22:205-20. [PMID: 24850081]

Zhu M şi colab. Simptome senzoriale în boala Parkinson: caracteristici clinice, fiziopatologie și tratament. J Neurosci Res. 2016 Aug;94(8):685-92. [PMID: 26948282]

Miastenia Gravis

Avidan N şi colab. Bazele genetice ale miasteniei gravis - o revizuire cuprinzătoare. J Autoimun. 2014 august;52:146-53. [PMID: 24361103]

Aydin Y şi colab. Timectomia în miastenia gravis. Eurasiatic J Med. Februarie 2017;49(1):48-52. [PMID: 28416933]

Berrih-Aknin S şi colab. Miastenia gravis: o revizuire cuprinzătoare a dereglării imune și a mecanismelor etiologice. J Autoimun. 2014 august;52:90-100. [PMID: 24389034]

Gilhus NE şi colab. Miastenia gravis - caracteristicile autoanticorpilor şi implicațiile lor pentru terapie. Nat Rev Neurol. 2016 mai;12(5):259-68. [PMID: 27103470]

Gilhus NE şi colab. Miastenia gravis: clasificarea subgrupurilor și strategiile terapeutice. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36. [PMID: 26376969]

Ha JC şi colab. Miastenia gravis și tulburări conexe: patologia și patogeneza moleculară. Biochim Biophys Acta. 2015 Apr;1852(4):651-7. [PMID: 25486268]

Hurst RL şi colab. Receptorul tirozin kinazei musculare specifice (MuSK) miastenia gravis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016 Jul;16(7):61. [PMID: 27170368]

Keijzers M şi colab. Aspecte clinice și științifice ale miasteniei gravis a receptorilor de acetilcolină. Curr Opin Neurol. 2014 Oct;27(5):552-7. [PMID: 25105461]

Phillips WD şi colab. Patogenia miasteniei gravis: actualizare asupra tipurilor de boli, modelelor și mecanismelor. F1000Res. 27 iunie 2016;5. [PMID: 27408701]

Reddel SW şi colab. Aspecte clinice şi ştiinţifice ale miasteniei gravis legate de tirozin kinaza specifică muşchilor. Curr Opin Neurol. 2014 Oct;27(5):558-65. [PMID: 25159928]

Taioli E şi colab. Comparaţie între tratamentul conservator şi timectomia asupra rezultatului miasteniei gravis. Ann Thorac Surg. 2016 Dec;102(6):1805-13. [PMID: 28148454]

Epilepsie

Gavvala JR şi colab. Convulsii cu debut nou la adulţi şi adolescenţi: o revizuire. JAMA. 2016 Dec

27;316(24):2657-68. [PMID: 28027373]

Orsini A şi colab. Progrese recente în genetica epilepsiei. Neurosci Lett. 22 februarie 2018;667:4-9. [PMID: 28499889]

Nisipurile TT. Testare genetică în epilepsia pediatrică. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 May;17(5):45. [PMID: 28405954]

Walker MC. Fiziopatologia statusului epilepticus. Neurosci Lett. 22 februarie 2018;667:84-91. [PMID: 28011391]

Wang J şi colab. Genele asociate epilepsiei. Convulsii. 2017 ian;44:11-20. [PMID: 28007376]

Demenţa şi boala Alzheimer

Mesteacan AM. Contribuţia astrocitelor la boala Alzheimer. Biochem Soc Trans. 2014 Oct;42(5):1316-20. [PMID: 25233409]

Bozzali M şi colab. RMN cantitativ pentru a înţelege fiziopatologia bolii Alzheimer. Curr Opin Neurol. 2016 Aug;29(4):437-44. [PMID: 27228309]

Chouraki V şi colab. Genetica bolii Alzheimer. Adv Genet. 2014;87:245-94. [PMID: 25311924]

Dzamba D şi colab. Celulele gliale - elementele cheie ale bolii Alzheimer. Curr Alzheimer Res. 2016;13(8):894-911. [PMID: 26825092]

Hernăndez-Zimbron LF et al. Descifrarea unei interacţiuni de proteine asociate cu peptida amiloid p 1-42 şi mecanismele moleculare ale bolii Alzheimer. Rev Neurosci. 2014;25(6):773-83. [PMID: 25010778]

Iqbal K şi colab. Tau şi boala neurodegenerativă: povestea de până acum. Nat Rev Neurol. 2016 ian;12(1):15-27. [PMID: 26635213]

Kumar A şi colab. O revizuire a fiziopatologia bolii Alzheimer şi managementul acesteia: o actualizare. Pharmacol Rep. 2015 Apr;67(2):195-203. [PMID: 25712639]

Mendez MF. Boala Alzheimer cu debut precoce. Neurol Clin. 2017 mai;35(2):263-81. [PMID: 28410659]

Pierce AL şi colab. Boala Alzheimer cu debut tardiv. Neurol Clin. 2017 mai;35(2):283-93. [PMID: 28410660]

Raman MR şi colab. Markeri imagistici ai patologiilor cerebrovasculare: fiziopatologie, prezentare clinică şi factori de risc. Dementul Alzheimer (Amst). 2016 Dec 18;5:5-14. [PMID: 28054023]

Accident vascular cerebral

Caplan LR şi colab. Patologia de bază, anatomia şi fiziopatologia accidentului vascular cerebral. În: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, a 4-a ed. Cambridge University Press, 2016.

Chen R şi colab. Diabet şi accident vascular cerebral: epidemiologie, fiziopatologie, produse farmaceutice şi rezultate. Am J Med Sci. 2016 Apr;351(4):380-6. [PMID: 27079344]

Chen Y şi colab. Ratele evenimentelor de accident vascular cerebral şi alegerea optimă antitrombotică a pacienţilor cu fibrilaţie atrială paroxistică: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Medicină (Baltimore). Dec 2015;94(52):e2364. [PMID: 26717376]

Dalen JE şi colab. Fibrilaţie atrială silenţioasă şi accidente vasculare cerebrale criptogenice. Am J Med. 2017 Mar;130(3):264-67. [PMID: 27756556]

Ettehad D şi colab. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare şi a decesului: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-67. [PMID: 26724178]

Lip GY şi colab. Prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială: o revizuire sistematică. JAMA. 2015 mai 19;313(19):1950-62. Eroare în: JAMA. 25 august 2015;314(8):837. [PMID: 25988464]

Xie X şi colab. Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale asupra rezultatelor cardiovasculare şi renale: revizuire sistematică actualizată şi meta-analiză. Lancet. 2016 30 ian;387(10017):435-43. [PMID: 26559744]

Yew KS şi colab. Diagnosticul accidentului vascular cerebral acut. Sunt un medic de familie. 2015 Apr 15;91(8):528-36. [PMID: 25884860]

CAPITOL

8

Boli ale pielii

Laura B. Pincus, MD, & Timothy H. McCalmont, MD

PIELE NORMALĂ

Pielea este cel mai accesibil organ al corpului uman. Funcţia sa cea mai de bază este pur şi simplu una de protecţie. Ca o barieră, pielea ţine departe de uscare şi boli, menţinând umiditatea şi agenţii patogeni în afara. Cu toate acestea, caracterizarea pielii ca o simplă „înveliș de plastic" este o subestimare totală a complexităţii anatomice şi fiziologice a acestei structuri vitale.

Spre deosebire de organele parenchimatoase, disfuncţia sau insuficienţa organului terminal nu este o condiţie prealabilă pentru diagnosticarea unei boli de piele, deoarece toate bolile de piele pot fi observate clinic, indiferent de efectele lor funcţionale. Dintre gama spectaculoasă de afecţiuni cutanate neoplazice, inflamatorii, infecţioase şi genetice, unele provoacă doar aberaţii banale în structura sau funcţia pielii, în timp ce altele duc la consecinţe profunde şi morbide.

ANATOMIE

Sistemul tegumentar constă dintr-un strat de ţesut, de 1-4 mm grosime, care acoperă toate suprafeţele expuse ale corpului. Pielea se îmbină neîntrerupt cu învelişul similar structural al membranelor mucoase, dar pielea este diferită de mucoasă prin faptul că conţine structuri anexe precum unităţile ecrine care emană transpiraţie şi unităţile apocrine foliculosebacee care produc fire de păr şi uleiuri. Există variaţii considerabile în grosimea şi compoziţia pielii, în funcţie de cerinţele unui anumit loc al corpului. De exemplu, pielea cea mai subţire se află deasupra pleoapelor, unde delicateţea şi mobilitatea sunt esenţiale. Cea mai groasă piele este prezentă pe trunchiul superior, unde robusteţea depăşeşte mobilitatea ca importanţă. Suprafeţele palmelor şi tălpilor se caracterizează printr-o densitate mare a unităţilor de transpiraţie ecrine, reflectând importanţa acestei regiuni în reglarea temperaturii; absenţa firelor de păr, care ar interfera cu senzaţia; şi o accentuare a stratului cornificat (vezi discuţia ulterioară), contribuind la adezivitatea necesară pentru a manipula obiectele cu îndemânare. Mărimea structurilor dintre locaţii poate varia, de asemenea, foarte mult, cel mai bine ilustrat de contrastul dintre foliculii mari de păr terminali găsiţi pe scalp, zonele cu barbă şi pielea genitală şi foliculii mici de păr vellus găsiţi în majoritatea celorlalte locuri.

HISTOLOGIE

Cu ajutorul unui microscop cu lumină, două straturi importante ale pielii sunt uşor de identificat: un epiteliu scuamos stratificat, epiderma; şi un strat de ţesut conjunctiv, dermul. Ţesutul adipos subiacent este considerat un al treilea strat de unii şi este denumit subcutanat.

Epiderma este formată din keratinocite dispuse în patru substraturi distincte: straturile bazale, spinoase, granulare şi cornificate (Figura 8-1). Keratinocitele bazale includ grupul proliferativ de keratinocite. Aceste celule se divid, dând naştere descendenţilor care sunt

deplasaţi spre suprafaţa pielii. Pe măsură ce keratinocitele se deplasează spre exterior, ele se aplatizează progresiv şi acumulează filamente de keratina în citoplasma lor. Keratinocitele individuale sunt strâns legate între ele prin joncţiuni intracelulare numite desmozomi (Figura 8-2). Joncţiunile desmozomale apar ca „tepi" delicate între celule în secţiuni microscopice convenţionale şi sunt cele mai vizibile în stratul spinos epidermic (Figura 8-3). Filamentele de cheratina sunt legate intracelular şi sunt, de asemenea, ataşate de desmozomi, formând o reţea care este vitală pentru integritatea structurală.

FIGURA 8—1 Deşi epiderma prezintă biologic un gradient de diferenţiere, sunt recunoscute patru straturi distincte pe baza aspectului microscopic. Keratinocitele germinative cuboidale servesc ca fundaţie în stratul bazal; celulele cu citoplasmă amplă şi desmozomi proeminenţi constituie stratul spinos; în stratul granular se găsesc celule cu granularitate citoplasmatică rezultată dintr-o acumulare de complexe de keratină şi alte proteine structurale; iar keratinocitele anucleate, aplatizate compun stratul cornificat dur, asemănător membranei. (Redesenat, cu permisiune, de la Orkin M et al, eds. Dermatology. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1991 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

O

B

C

FIGURA 8-2 Într-o vedere ultrastructurală a unui keratinocite uman (A), numeroşi desmozomi (săgeţi) (B) apar ca plăci care leagă strâns două membrane celulare. Cu o mărire foarte mare (C), se poate aprecia ataşarea filamentelor de keratină citoplasmatică (F) la desmozomi. (Reprodus, cu permisiune, din Junqueira LC et al. Basic Histology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2003.)

FIGURA 8-3 Cu microscopia cu lumină convenţională, numeroşii desmozomi ai stratului spinos apar ca ataşamente delicate („spini") între keratinocite individuale.

Melanocitele şi celulele Langerhans sunt celule dendritice care sunt intercalate între keratinocitele epidermei. Melanocitele, care sunt poziţionate în stratul bazal, sintetizează un biocrom brun-roşcat, melanina, şi îl distribuie numeroaselor keratinocite adiacente prin dendritele lor (Figura 8-4). Acest sistem de distribuţie permite melaninei să ofere un ecran dispersat împotriva razelor ultraviolete potenţial dăunătoare ale soarelui. Celulele Langerhans au o morfologie arborizată similară, dar sunt poziţionate în stratul mijlociu spinos. Celulele Langerhans sunt celule prezentatoare de antigen derivate din măduva osoasă (vezi şi capitolul 3).

FIGURA 8-4 Melanocitul uman prezintă o morfologie ramificată, iar dendritele celulei menţin contactul cu 35-40 de keratinocite adiacente într-o structură multicelulară numită unitatea de melanină epidermică. Funcţia unităţii este dispersia eficientă a pigmentului de melanină, ambalat în organele cunoscute sub numele de melanozomi, pe o suprafaţă largă. (Redesenat, cu permisiune, din Junqueira LC et al. Basic Histology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2003.)

Joncţiunea epidermo-dermică, sau zona membranei bazale, este o structură care sudează epiderma de derm şi contribuie la bariera cutanată. Jonctura epidermei şi dermului este aranjată într-o manieră ondulată pentru a creşte suprafaţa de legare dintre cele două structuri şi pentru a rezista forţelor de forfecare. Proeminenţele în jos ale epidermei sunt denumite creste rete, iar proiecţiile în sus ale dermei superficiale sunt numite papile dermice (Figura 8-5). Deşi membrana bazală cuprinde o bandă subţire eozinofilă (roz) sub celulele bazale în secţiunile microscopice convenţionale, ea are o structură multistratificată sofisticată care ajunge de la hemidesmozomii keratinocitelor bazale până la fasciculele de colagen ale dermei superficiale (Figura 8-6). Lamina densa şi lamina lucida sunt două dintre straturile zonei membranei bazale şi sunt numite astfel datorită aspectului lor electrodens şi electron-lucid atunci când sunt privite ultrastructural.

FIGURA 8-5 Configuraţia ondulată a joncţiunii epidermo-dermice constă din prelungiri în jos ale epidermei, cunoscute sub denumirea de creste rete, şi prelungiri ascendente ale dermei, cunoscute sub denumirea de papile dermice.

Dermul constă dintr-un gel de ţesut conjunctiv compus în mare parte din proteine şi mucopolizaharide (aşa-numita substanţă fundamentală). Această matrice serveşte drept schelă care susţine reţelele neurovasculare complexe, care parcurg pielea, şi susţine, de

asemenea, structurile anexe ecrine (glanda sudoripare) şi foliculare (păr). Marea majoritate a proteinelor structurale fibroase ale dermei sunt compuse din colagen de tip I şi III şi o reţea de microfibrile elastice este, de asemenea, ţesută pe toată grosimea dermică. Fibrocitele, unităţile sintetice ale proteinelor structurale, sunt omniprezente şi există, de asemenea, mastocite şi celule imune dendritice dispuse în întregul derm. O discuţie despre structura fină a dermei - reţelele vasculare şi neuronale dermale şi structurile anexe - depăşeşte scopul acestui capitol.

PREZENTARE GENERALĂ A BOLILOR DE PIELE

În sensul cel mai larg şi simplu, există două tipuri de boli de piele: excrescenţe şi erupţii cutanate. O creştere a pielii este un chist, o malformaţie sau un neoplasm benign sau malign, ceva care de obicei se prezintă clinic ca o umflătură pe piele. O erupţie cutanată este, cu rare excepţii, o boală a pielii non-neoplazică; este denumită mai precis o afecţiune inflamatorie a pielii sau o dermatită. Aspectele fiziopatologice ale numărului mare de excrescenţe şi erupţii cutanate descrise depăşesc domeniul de aplicare al acestui capitol. Prin urmare, discuţia noastră din acest capitol se va limita la nouă erupţii cutanate prototip.

TIPURI DE LEZIUNI CUITANE

Medicii interesaţi de piele au aflat cu zeci de ani în urmă că diagnosticul şi clasificarea precisă a numeroaselor modele de dermatită depindeau de o nomenclatură standardizată pentru descrierea şi documentarea erupţiilor cutanate. Când sunt utilizaţi în asociere cu câteva adjective bine alese, termenii folosiţi pentru a descrie tipurile prototipice de leziuni inflamatorii ale pielii (aşa-numitele leziuni primare) permit descrierea vie a unei erupţii cutanate. Pentru a ilustra importanţa terminologiei, imaginaţi-vă că încercaţi să descrieţi prin telefon starea unui pacient unui alt medic. A vorbi despre o erupţie roşie, ridicată, poate descrie cu adevărat erupţia într-un anumit sens, dar imaginea mentală evocată ar putea fi oricare dintre zecile de boli ale pielii. Singura modalitate de a caracteriza cu acurateţe o erupţie este prin utilizarea unor termeni definiţi cu precizie.

Cele mai importante tipuri de leziuni primare includ macule şi plasturi, papule şi plăci, vezicule şi bule, pustule şi noduli. Termenii maculă şi plasture denotă zone plate de decolorare fără nicio modificare vizibilă a texturii. Maculele au 1 cm sau mai puţin în diametru, în timp ce peticele depăşesc 1 cm în dimensiune. Papulele şi plăcile sunt leziuni cutanate ridicate, palpabile, în care lăţimea leziunii depăşeşte grosimea acesteia. O papulă este mică, de 1 cm sau mai puţin în diametru, în timp ce o placă depăşeşte 1 cm în dimensiune. Veziculele şi bulele sunt spaţii pline de lichid în interiorul pielii. Veziculele au mai puţin de 1 cm în diametru, în timp ce bulele depăşesc 1 cm în diametru. O veziculă sau o bullă care conţine lichid purulent este cunoscută sub numele de pustulă. Un nodul este o leziune solidă, rotunjită a pielii, în care diametrul şi grosimea sunt aproximativ egale.

TIPURI DE BOLI INFLAMATORIE DE PIELE

Diferite procese inflamatorii implică diferite structuri în interiorul pielii şi prezintă diferite modele microscopice. Experienţa a arătat că analiza modelului poate servi ca un mijloc util

de diagnostic şi clasificare. Analiza modelelor depinde de recunoaşterea exactă a distribuţiei inflamaţiei în interiorul pielii, precum şi de recunoaşterea structurilor specifice afectate de reacţia inflamatorie. Există nouă modele distincte de dermatită (Tabelul 8-1; Figura 8-7). Toate cele nouă modele şi unele dintre bolile care le produc sunt discutate în detaliu în continuare.

TABELUL 8—1 Tipare de boli inflamatorii ale pielii.

FIGURA 8-7 Nouă modele de boală inflamatorie a pielii. (Vezi şi Tabelul 8-1.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele mai de bază două funcţii de barieră ale pielii?

Cum se deosebeşte pielea de mucoasă? De ce sunt aceşti termeni importanţi?

Care sunt principalele leziuni primare? De ce sunt aceşti termeni importanţi?

Care sunt principalele modele de boli inflamatorii ale pielii?

Care este valoarea cunoaşterii modelului microscopic de inflamaţie a unei leziuni cutanate? Ce informaţii suplimentare sunt necesare pentru ca aceste informaţii să fie cele mai utile?

FIZIOPATOLOGIA BOLILOR DE PIELE SELECTATE

MODEL: DERMATITA PSORIASIFORMA

Exemplu: Psoriazis

Prezentare generală

Psoriazisul este o afectiune a pielii cronica, persistenta sau recidivanta, care se descuameaza. Leziunile individuale sunt distinctive în forma lor clasică: ascuţit marginate şi eritematoase şi depăşite de solzi argintii (Figura 8-8). Majoritatea pacienţilor cu psoriazis au un număr limitat de plăci fixe, dar există o mare variaţie în prezentarea clinică.

FIGURA 8-8 Psoriazis clasic de tip placă (psoriazis vulgar) format din plăci descuamabile, marginite ascuţite. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie şi etiologie

Psoriazisul afectează între 1% şi 2% dintre indivizii de ambele sexe din majoritatea grupurilor etnice. Cea mai frecventă vârstă de debut este cea de-a treia decadă, dar psoriazisul se poate dezvolta la scurt timp după naştere, iar psoriazisul de nou debut a fost documentat la un centenar.

Mai multe linii de dovezi au stabilit că factorii genetici contribuie la dezvoltarea psoriazisului. Există o rată mare de concordanţă pentru psoriazis la gemenii monozigoţi şi o incidenţă crescută la rudele persoanelor afectate. Produsele genetice ale alelelor specifice clasei I ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) sunt supraexprimate la pacienţii cu psoriazis. Cu toate acestea, psoriazisul nu este doar o tulburare genetică, deoarece unii indivizi susceptibili nu dezvoltă niciodată leziuni caracteristice. La alţi indivizi predispuşi, o serie de factori de mediu, inclusiv infecţia, vătămarea fizică, stresul şi medicamentele, pot servi drept declanşatori pentru dezvoltarea psoriazisului (Tabelul 8-2).

TABELUL 8—2 Factori care induc sau exacerba psoriazisul.

Histopatologie şi patogeneză

Psoriazisul este forma prototipică a dermatitei psoriaziforme, un model de boală inflamatorie a pielii în care epiderma este îngroşată ca urmare a alungirii crestei rete (Figurile 8-7 şi 8-). În leziunile psoriazice, îngroşarea epidermică reflectă epidermopoieza excesivă (proliferarea epidermică). Creşterea epidermopoiezei se reflectă în scurtarea duratei ciclului celular al keratinocitelor şi dublarea populaţiei de celule proliferative. Din cauza acestor modificări, pielea lezională conţine de până la 30 de ori mai multe keratinocite pe unitate de suprafaţă decât pielea normală. Dovezile proliferării excesive se manifestă microscopic ca numeroase figuri mitotice intraepidermice.

FIGURA 8—9 Caracteristicile histopatologice ale psoriazisului la mărire mică. Crestele rete sunt alungite izbitor şi uniform, iar stratul cornificat de deasupra conţine celule cu nuclei reţinuţi (parakeratoză), model care reflectă turnover-ul epidermic crescut.

În timpul maturării normale a keratinocitelor, nucleii sunt eliminaţi pe măsură ce celulele intră în stratul cornificat şi se condensează pentru a forma o înveliş semipermeabil. În psoriazis, trunchierea ciclului celular duce la o acumulare de celule în stratul cornificat cu nuclei reţinuţi, un model cunoscut sub numele de parakeratoză. Pe măsură ce celulele parakeratotice se acumulează, neutrofilele migrează către stratul cornificat. Histopatologic, scara argintie a plăcilor psoriazice este formată dintr-un strat gros de keratinocite

parakeratotice cu numeroase neutrofile intercalate. Uneori, numărul de neutrofile din stratul cornos este atât de mare încât leziunile capătă un aspect pustular.

Psoriazisul induce, de asemenea, hiperproliferarea celulelor endoteliale, care produce o dilatare pronunţată, tortuozitate şi permeabilitate capilară crescută în dermul superficial (Figura 8-10). Alterările vasculare contribuie la eritemul luminos observat clinic. Modificările capilare sunt cele mai pronunţate la

marginile avansate ale plăcilor psoriazice.

FIGURA 8-10 Într-o placă psoriazică la mărire mare, capilarele dilatate sunt evidente într-o porţiune edematoasă a dermei superficiale.

După ani de cercetare, un număr mare de anomalii imunologice care implică atât imunitatea înnăscută, cât şi cea adaptativă au fost documentate în pielea psoriazică. Se crede că stimulii antigenici activează răspunsul imun înnăscut, ducând la producerea de citokine, cum ar fi interferonul, factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-23 (IL-23) şi IL-12, de către macrofage, celule dendritice şi neutrofile. Acest lucru duce la atracţia, activarea şi diferenţierea celulelor T. Aceste celule T, cel mai important celule T-helper 1 şi T-helper 17, produc citokine care duc la hiperplazie epidermică, recrutarea celulelor inflamatorii şi, în cele din urmă, o buclă de feedback pozitiv care perpetuează procesul patologic. Studii recente sugerează că microARN-urile joacă probabil un rol şi în patogeneza psoriazisului.

Manifestări clinice

Caracteristicile cardinale ale plăcilor de psoriazis includ marginea ascuţită, eritem strălucitor şi scuame neconfluente, albicioase sau argintii. Leziunile pot apărea în orice loc, dar scalpul, suprafeţele extensoare ale extremităţilor şi suprafeţele de încovoiere sunt adesea implicate. Psoriazisul afectează de obicei patul unghial şi matricea, producând unghii distrofice cu sâmburi sau marcat îngroşate. Suprafeţele mucoasei sunt adesea cruţate, deşi limba poate fi uneori implicată (denumită limbă geografică).

Singura manifestare extracutanata a psoriazisului este artrita psoriazica, o artrita oligoarticulara deformanta, asimetrica, care poate implica articulatiile mici sau mari. În mod caracteristic sunt implicate articulaţiile interfalangiene distale ale degetelor de la mâini şi de la picioare. Artrita psoriazică este clasificată ca una dintre spondiloartropatiile seronegative, care se distinge de artrita reumatoidă prin lipsa autoanticorpilor circulanţi (aşa-numiţii factori reumatoizi) sau a complexelor imune circulante şi prin legarea cu alele specifice MHC clasa I, inclusiv HLA-B27.

Există multe variante de psoriazis, toate similare histopatologic, dar care diferă foarte mult în distribuţia clinică (Tabelul 8-3).

TABELUL 8—3 Variante de psoriazis.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce dovezi susţin un rol genetic în dezvoltarea psoriazisului? Un rol de mediu?

Ce tipuri de celule hiperproliferează în psoriazis?

Ce defecte imunologice au fost identificate în psoriazis?

MODEL: DERMATITA DE INTERFATA

Exemplu: Lichen Planus

Prezentare generală

Lichenul plan este o erupţie pruriginoasă distinctivă care se prezintă de obicei cu numeroase papule mici. Leziunile individuale au margini angulate, vârfuri plate şi o nuanţă violacee, atribute care formează baza descrierii lor aliterative ca papule pruriginoase, poligonale, violete (Figura 8-11). Papulele individuale ale lichenului plan se unesc uneori pentru a forma plăci mai mari. Pe suprafeţele leziunilor se găsesc adesea dungi albicioase, abia vizibile cu ochiul liber şi cunoscute sub numele de strii Wickham.

FIGURA 8-11 Papule pruriginoase, poligonale, cu vârful plat ale lichenului plan.

Epidemiologie şi etiologie

Lichenul plan se dezvoltă în general la vârsta adultă şi afectează femeile puţin mai frecvent decât bărbaţii. Deşi factorii care declanşează lichenul plan rămân obscuşi la mulţi pacienţi, este clar că erupţia cutanată reprezintă o reacţie imună mediată de celule care afectează direct sau indirect keratinocitele bazale ale epidermei. Observaţiile care sugerează un mecanism mediat de celule includ apariţia erupţiilor asemănătoare lichenplanului ca o manifestare a bolii grefă contra gazdă după transplantul de măduvă osoasă şi dezvoltarea unei erupţii asemănătoare lichenplanului la şoareci după injectarea de celule T sensibilizate, autoreactive. Deşi majoritatea lichenului plan este idiopatic, medicamentele sunt o cauză stabilită a lichenului plan sau a reacţiilor asemănătoare lichenului plan. Aurul terapeutic şi agenţii antimalarici sunt medicamentele cel mai strâns legate de dezvoltarea erupţiilor lichenoide, dar s-a acumulat o listă lungă de alţi agenţi (Tabelul 8-4).

TABELUL 8—4 Medicamente care induc reacţii lichenoide (asemănătoare lichenului plan).

Chinidină

Chinină

clorochina

Penicilamina

Diuretice tiazidice

^ Agenţi de blocare

Antibiotice

Tetraciclină

Streptomicină

Dapsone

Izoniazidă

Anticonvulsivante

Carbamazepină

Fenitoină

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Histopatologie şi patogeneză

Lichenul plan este o formă de dermatită de interfaţă liquenoidă, un tip de boală inflamatorie a pielii în care un infiltrat dens de limfocite ocupă dermul perijoncţional imediat subiacent epidermei, în asociere cu vacuolizarea epidermei inferioare (Figura 8-12). Infiltratul dermic este compus în mare parte, dacă nu în întregime, din limfocite T. Unele dintre celulele T se găsesc, de asemenea, în epidermă, unde se găsesc keratinocite vacuolate adiacente, lezate. Globulele dense eozinofile (roz), cunoscute sub numele de corpi coloizi, sunt de asemenea identificabile în epidermă şi infiltrat (Figura 8-13). Corpii coloizi sunt keratinocite condensate, anucleate, care au cedat reacţiei inflamatorii. Deşi cheratinocitele suportă cea mai mare parte a atacului limfocitelor, melanocitele pot fi distruse întâmplător în reacţie ca „trecători nevinovaţi". Pigmentul de melanină liber este eliberat pe măsură ce melanocitele sunt deteriorate, iar pigmentul este fagocitat de macrofagele dermice cunoscute sub numele de melanofagi.

FIGURA 8—12 Caracteristici histopatologice ale lichenului plan la mărire mică. Există un infiltrat de limfocite în formă de bandă care afectează joncţiunea epidermo-

dermică, iar unele keratinocite adiacente infiltratului prezintă vacuolizare citoplasmatică.

FIGURA 8-13 Keratinocitele necrotice (aşa-numitele corpi coloizi) dintr-o leziune a lichenului plan apar ca globule rotunjite şi eozinofile de-a lungul joncţiunii epidermo-dermice (săgeţi).

În leziunile incipiente ale lichenului plan predomină limfocitele T helper CD4, iar unele dintre celule au fost găsite în apropierea macrofagelor şi a celulelor Langerhans (vezi şi capitolul 3). În contrast, celulele T citotoxice CD8 cuprind cea mai mare parte a infiltratului în leziunile mature. Se crede că această schimbare în compoziţia celulelor T infiltrante reflectă aspectele aferente şi eferente ale dezvoltării leziunilor. În faza aferentă, antigenele cauzale sunt procesate şi prezentate celulelor T helper, probabil în contextul determinanţilor HLA specifici. Limfocitele CD4 stimulate elaborează apoi citokine specifice care duc la recrutarea de limfocite citotoxice. Citotoxicitatea mediată de celule şi citokinele cum ar fi interferon-y şi TNF sunt apoi considerate a contribui la vacuolizarea şi necroza keratinocitelor ca eveniment secundar. Datele emergente arată că microARN-urile pot juca, de asemenea, un rol în patogeneza formei orale a lichenului plan.

Aspectul clinic al leziunilor de lichen plan reflectă mai multe modificări sincrone ale pielii. Gama densă de limfocite din dermul superficial dă aspectul ridicat, cu vârful plat al fiecărei papule sau plăci. Reacţia inflamatorie cronică induce accentuarea stratului cornificat (hiperkeratoză) al epidermei, ceea ce contribuie la coloraţia albicioasă superficială percepută ca strii Wickham. Deşi mulţi melanofagi care se acumulează în dermul papilar deţin un pigment maroniu-negru, faptul că celulele pigmentate sunt încorporate într-o matrice coloidală precum pielea permite împrăştierea extinsă a luminii, un fenomen cunoscut sub numele de efectul Tyndall. Astfel, ochiul uman interpretează o leziune de lichen plan ca fiind întunecată sau violacee, în ciuda faptului că pigmentul care serveşte ca bază pentru colorare este melanina.

Manifestări clinice

Lichenul plan afectează atât pielea, cât şi mucoasele. Papulele sunt în general distribuite bilateral şi simetric. Locurile cel mai frecvent implicate includ suprafeţele flexoare ale extremităţilor, pielea genitală şi membranele mucoase. Rareori, lichenul plan poate implica mucoasa organelor interne, cum ar fi esofagul. Leziunile cutanate nu se văd practic niciodată pe palme, tălpi sau faţă.

În general, variantele de lichen plan pot fi grupate în trei categorii.

Papule de lichen plan aranjate într-o configuraţie neobişnuită — În aceste variante, papulele individuale tipice ale lichenului plan sunt grupate într-un model mai mare

distinctiv. În lichenul plan inelar, micile papule lichenoide se unesc pentru a forma un inel mai mare. Au fost de asemenea observate modele liniare şi zosteriforme ale lichenului plan. Atunci când lichenul plan se prezintă într-o configuraţie neobişnuită, este predispus să fie subdiagnosticat sau diagnosticat greşit.

Papule lichen planuri dispuse în locuri distincte - Deşi majoritatea lichenului plan este răspândită, uneori papulele sunt limitate la un anumit loc al corpului, cum ar fi gura (lichenul plan oral) sau organele genitale. Aproape 25% dintre toţi pacienţii cu lichen plan au boală limitată la membranele mucoase.

Papule de lichen plan cu morfologie clinică neobişnuită — Unele exemple de lichen plan sfidează recunoaşterea clinică deoarece aspectul leziunilor individuale este atipic. Pot fi observate leziuni erozive, veziculoase, atrofice şi hipertrofice. În lichenul plan eroziv, reacţia de interfaţă îndreptată împotriva epidermei este atât de profundă încât întreaga epidermă devine necrotică şi apare ulceraţie. Entitatea strâns înrudită lichen plan veziculobullos este, de asemenea, caracterizată printr-o reacţie intensă de interfaţă care produce necroză a zonei de joncţiune epidermică pe un front larg. Ca urmare a necrozei stratului bazal, epiderma se desprinde de ataşamentele sale dermice şi se dezvoltă o veziculă. În lichenul plan atrofic, rata de distrugere a keratinocitelor prin reacţia interfeţei lichenoidă depăşeşte rata regenerării epidermice şi, ca urmare, epiderma devine atenuată. În schimb, în lichenul plan hipertrofic, rata de regenerare epidermică declanşată de reacţia de interfaţă depăşeşte rata de distrugere şi se dezvoltă leziuni groase, verrucoase, hiperkeratotice. Toate aceste variante sunt similare histopatologic, cu excepţia focarelor de ulceraţie observate în lichenul plan eroziv.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce celule ale pielii sunt afectate de reacţiile imune mediate de celule în lichenul plan?

Ce medicamente au fost cel mai frecvent implicate în erupţiile licheniforme?

Ce modificări sincrone ale pielii se reflectă în aspectul clinic al lichenului plan?

Exemplu: Eritem multiform

Prezentare generală

Eritemul multiform este o erupţie acută cutanată care se prezintă cu un spectru larg de severitate clinică. Erupţia este de obicei scurtă şi autolimitată, dar atacurile repetitive sau generalizate pot fi invalidante sau chiar punând viaţa în pericol. După cum sugerează şi numele, pot fi observate variaţii în morfologia leziunii, dar majoritatea pacienţilor prezintă un model monomorf într-o anumită criză. Leziunea prototip este o maculă roşie sau o papulă subţire care se extinde centrifug şi dezvoltă un centru întunecat sau necrotic, creând un model asemănător ţintei (Figura 8-14).

FIGURA 8—14 Leziunile ţintă – un model caracteristic observat în eritemul multiform – constau dintr-o papulă sau placă cu o zonă centrală de necroză epidermică înconjurată de o margine de eritem. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie şi etiologie

Eritemul multiform este o boală a pielii neobişnuită, dar distinctă, care afectează bărbaţi şi femei în număr aproape egal. Incidenta maxima este in a doua pana la a patra decada de viata, iar debutul in copilarie sau copilarie timpurie este o raritate. La fel ca lichenul plan, eritemul multiform reprezintă o reacţie imună mediată de celule care se întâmplă în necroza keratinocitelor epidermice. Infecţia virală cu herpes simplex şi reacţiile la medicamente au fost stabilite ca fiind cele mai frecvente cauze de eritem multiform. Alte cauze cunoscute includ infecţia cu Mycoplasma, dermatita de contact, medicamentele şi radiaţiile.

Histopatologie şi patogeneză

Eritemul multiform este o formă prototipică a dermatitei interfeţei vacuolare. Spre deosebire de lichenul plan, care se prezintă de obicei cu un infiltrat lichenoid dens, obscur, în dermul superficial, în eritemul multiform infiltratul inflamator este rar. Astfel, keratinocitele vacuolate care sunt larg distribuite în stratul bazal epidermic sunt vizibile în faţa unui infiltrat rar, iar keratinocitele deteriorate servesc ca bază pentru denumirea acestui tipar de boală inflamatorie a pielii.

Infiltratul dermic în eritemul multiform este compus dintr-un amestec de limfocite T CD4 şi CD8. Celulele citotoxice CD8 se găsesc şi în epidermă, în apropierea cheratinocitelor vacuolate şi necrozate. Keratinocitele ucise în cursul reacţiei inflamatorii devin anucleate şi se manifestă microscopic ca corpuri rotunde, dense, eozinofile asemănătoare cu corpurile coloide ale lichenului plan (Figura 8-15).

FIGURA 8—15 Caracteristicile histopatologice ale eritemului multiform, un tip de dermatită de interfaţă vacuolară. Există un infiltrat modest de limfocite în vecinătatea joncţiunii epidermo-dermice

unde sunt vizibile cheratinocitele vacuolate şi necrotice.

Deşi lichenul plan şi eritemul multiform sunt distincte clinic, microscopic şi etiologic, ambele par să împărtăşească o cale patogenetică comună în care agenţii specifici incitanţi recrutează limfocitele efectoare în epidermă şi dermul papilar. După această recrutare, keratinocitele sunt rănite şi ucise de influenţele negative combinate ale citotoxicităţii şi citokinelor, cum ar fi interferon-y şi TNF.

Multe cazuri de aşa-numit eritem multiform minor sunt declanşate de infecţia virală cu herpes simplex. O relaţie între eritemul multiform şi infecţia herpetică a fost suspectată de mult pe baza documentaţiei leziunilor anterioare de herpes simplex la pacienţii cu eritem multiform. Sprijinul pentru această relaţie a fost întărit după ce s-a demonstrat că terapia cu medicamente antiherpetice, sub formă de aciclovir oral, suprimă dezvoltarea leziunilor de eritem multiform la unii indivizi. Studiile moleculare au fundamentat relaţia prin confirmarea prezenţei ADN-ului herpes simplex în piele din leziuni de eritem multiform. ADN-ul herpesvirusului este, de asemenea, demonstrat în limfocitele din sângele periferic şi în pielea leziunii după rezoluţie, dar nu în pielea nelezională. Aceste descoperiri sugerează că ADN-ul viral este diseminat din infecţia primară în sângele periferic şi devine integrat în piele în locuri ţintă specifice. Fragmentele genomice herpetice contribuie apoi la dezvoltarea unui răspuns efector citotoxic în ţesutul ţintă ales, pielea.

Aspectul clinic asemănător ţintei a multor leziuni de eritem multiform reflectă diferenţele zonale în intensitatea reacţiei inflamatorii şi efectele ei nocive. La periferia unei leziuni de eritem multiform, în haloul eritematos exterior sunt vizibile doar inflamaţia rară, edem uşor şi vacuolizarea subtilă a epidermei. În schimb, „ochiul de taur" întunecat prezintă adesea o vacuolizare epidermică pronunţată, cu zone de necroză epidermică aproape completă.

Manifestări clinice

Eritemul multiform este în general limitat la piele şi mucoase. Leziunile se dezvoltă rapid în culturi şi sunt distribuite iniţial pe suprafeţele acrale, deşi răspândirea proximală la trunchi şi faţă apare frecvent. Eroziunile mucoasei şi ulcerele sunt observate în aproximativ 25% din cazuri, iar mucozita poate fi singura caracteristică de prezentare a bolii. Deşi eritemul multiform este o afecţiune epitelială, pot apărea şi simptome constituţionale nespecifice, cum ar fi starea de rău.

Deşi spectrul eritemului multiform există ca un continuum, un anumit pacient este de obicei clasificat ca având boală minoră sau majoră. Tulburarea este denumită eritem multiform minor atunci când există leziuni împrăştiate limitate la piele sau când leziunile cutanate sunt observate în asociere cu afectarea limitată a mucoasei. Diagnosticul de eritem multiform major se bazează pe prezenţa unei implicări proeminente a cel puţin două din trei locuri ale mucoasei: orală, anogenitală sau conjunctivală. Multe exemple de eritem multiform major prezintă, de asemenea, o afectare cutanată severă, pe scară largă. Deşi sindromul Stevens-Johnson a fost folosit în mod clasic pentru a descrie cazuri severe de eritem multiform, clasificarea consensului a separat sindromul Stevens-Johnson de eritemul multiform şi l-a adăugat la spectrul necrolizei epidermice toxice. Aceste două entităţi, sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică, sunt acum considerate a reprezenta manifestări dermatologice variante ale reacţiilor idiosincratice severe. Cel mai adesea rezultatul medicamentelor, aceste entităţi implică regiuni vaste de necroză a pielii şi mucoasei (Figura 8-16) cu veziculare secundară. Din punct de vedere patologic, constatările sunt similare cu cele ale unei arsuri severe prin aceea că integritatea pielii unui pacient eşuează, ceea ce duce la un risc crescut de sechele infecţioase şi metabolice.

FIGURA 8-16 Necroliza epidermică toxică. Eritemul maculopapular generalizat al trunchiului şi extremităţilor este urmat de descuamare extinsă, aşa cum se observă pe trunchiul acestui pacient, rezultată din necroza epidermică. Pacienţii sunt adesea internaţi într-o unitate de ardere pentru îngrijiri acute. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este leziunea prototipică în eritemul multiform?

În ce fel este eritemul multiform asemănător şi diferit de

lichen plan?

Care sunt unele complicaţii ale necrolizei epidermice toxice?

MODEL: DERMATITA VEZICULOBULOSA

Exemplu: pemfigoid bulos

Prezentare generală

Pemfigoidul bulos este o boală cu vezicule în care se dezvoltă spaţii tensionate, pline de lichid, în interiorul pielii eritematoase, inflamate. Veziculele din pemfigoidul bulos se dezvoltă din cauza detaşării epidermei de derm (vezicularea subpidermică) ca rezultat al unei reacţii inflamatorii specifice îndreptate împotriva proteinelor structurale. Termenul „pemfigoid" reflectă similitudinea clinică a pemfigoidului bulos cu pemfigusul vulgar, o altă formă de boală a pielii cu vezicule caracterizată prin veziculare intraepidermică, mai degrabă decât subepidermică. Distincţia dintre pemfigoidul bulos şi pemfigusul vulgar este una importantă, deoarece pemfigoidul bulos are un prognostic mai favorabil.

Epidemiologie şi etiologie

Pemfigoidul bulos este, în general, o tulburare a vârstnicilor. Există raportări rare de pemfigoid bulos la copii şi adulţi tineri, dar marea majoritate a pacienţilor au peste 60 de ani. Nu există predilecţie sexuală.

Se ştie de ani de zile că imunoglobulinele şi complementul sunt depuse de-a lungul joncţiunii epidermo-dermice în pemfigoidul bulos. Anticorpii depuşi sunt specifici pentru antigenele din zona membranei bazale (BP180 şi BP230), iar pemfigoidul bulos reprezintă astfel o formă de boală autoimună a pielii. Factorii specifici care induc producţia de autoanticorpi nu au fost identificaţi.

Histopatologie şi patogeneză

Microscopic, biopsiile din leziunile de pemfigoid buloase complet dezvoltate arată o despicatură subepidermică care conţine limfocite, eozinofile şi neutrofile, precum şi material eozinofil (roz) care reprezintă macromolecule extravazate, cum ar fi fibrina (Figura 8-17). Un infiltrat inflamator de eozinofile, neutrofile şi limfocite este, de asemenea, evident în dermul de sub despicatură. Aceste constatări reprezintă consecinţele unei reacţii inflamatorii centrate pe zona membranei bazale.

FIGURA 8—17 Caracteristici histopatologice ale pemfigoidului bulos. Există o despicatură subepidermică care conţine numeroase eozinofile şi limfocite, iar un infiltrat similar este prezent în dermul superficial. Ultrastructural, separarea se face în interiorul laminei lucide a zonei membranei bazale, la nivelul antigenului pemfigoid bulos (vezi Figura 8-6).

Perspectivele asupra acestei reacţii pot fi obţinute din microscopia cu imunofluorescenţă directă, în care anticorpii anti-imunoglobulină G (IgG), anti-IgA, anti-IgM şi anti-complement marcaţi cu fluorocrom sunt incubaţi cu pielea lezională. Folosind un microscop ultraviolet pentru a localiza fluorocromul, anticorpii marcaţi specifici pentru IgG şi componenta complementului C3 se găsesc într-o distribuţie liniară de-a lungul joncţiunii epidermo-dermice (Figura 8-18). IgG circulant care se leagă de zona membranei bazale a epidermei umane este de asemenea identificabilă la pacienţii cu pemfigoid bulos. Aceşti anticorpi sunt capabili de fixarea complementului, iar patogenitatea a fost confirmată prin injectare la animale de laborator, la care anticorpii se leagă de zona de joncţiune şi induc vezicule.

FIGURA 8-18 Constatări directe ale imunofluorescenţei în pielea leziunii de la un pacient cu pemfigoid bulos. Când secţiunile colorate cu fluorocrom sunt privite printr-un microscop ultraviolet, o bandă liniară strălucitoare, care semnifică depunerea imunoglobulinei G, este evidentă de-a lungul joncţiunii epidermo-dermice. (Imaginea folosită cu permisiunea dr. Kari Connolly.)

Autoanticorpii (IgG) din pemfigoid bulos sunt direcţionaţi împotriva proteinelor hemidesmozomale, şi anume antigenul pemfigoid bulos 180 şi antigenul pemfigoid bulos 230. Legarea acestor autoanticorpi de zona membranei bazale duce la o cascadă inflamatorie cu activarea cascadei complementului clasice (vezi capitolul 3). Fragmentele de complement induc degranularea mastocitelor şi atrag neutrofilele. Prezenţa eozinofilelor în infiltratul pemfigoidului bulos este probabil o reflectare a degranulării mastocitelor, deoarece granulele mastocitelor conţin factori chemotactici eozinofili. Numeroase enzime sunt eliberate de granulocite şi mastocite în timpul reacţiei, iar digestia enzimatică este

considerată a fi mecanismul principal din spatele separării epidermei de derm cu formarea de bule tensionate. De asemenea, este posibil ca antigenul pemfigoid bulos să joace un rol structural vital care este compromis de legarea de autoanticorpi, ducând la scindare. Titrurile cuantificabile ale antigenului pemfigoid bulos se corelează cu activitatea bolii.

Manifestări clinice

Pacienţii cu pemfigoid bulos prezintă vezicule mari, tensionate pe baza aneritematos (figura 8—19). Leziunile sunt cel mai frecvent distribuite pe extremităţi şi pe trunchiul inferior, dar veziculele se pot dezvolta în orice loc. Majoritatea pacienţilor prezintă prurit considerabil în asociere cu veziculele, posibil declanşat de numeroasele eozinofile din infiltratul dermic. Leziunile membranelor mucoase se dezvoltă la până la o treime dintre pacienţi şi sunt de obicei inofensive din punct de vedere clinic.

FIGURA 8—19 Bulele mari tensionate pe baze eritematoase sunt distribuite pe trunchiul inferior. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Unii pacienţi cu pemfigoid bulos prezintă mâncărimi, plăci eritematoase, fără vezicule pentru o perioadă lungă de timp, dar vezicule se dezvoltă în cele din urmă la majoritatea pacienţilor. Acest model este cunoscut sub numele de pemfigoid bulos pre-eruptiv sau urticarian. Imunofluorescenţa şi examenul histopatologic al biopsiilor de la astfel de pacienţi relevă depunerea joncţională de autoanticorpi şi complement în asociere cu un infiltrat bogat în eozinofile, ceea ce implică faptul că reacţia inflamatorie este identică cu cea a pemfigoidului bulos convenţional. Explicaţia pentru formarea de vezicule întârziată observată la aceşti pacienţi nu este cunoscută în prezent.

Pemfigoidul bulos este o boală numai a pielii şi a membranelor mucoase, iar implicarea sistemică nu a fost niciodată documentată. Unii pacienţi cu pemfigoid bulos au dezvoltat leziuni cutanate sincron cu un diagnostic de malignitate, dar studiile atente cu martori potriviţi în funcţie de vârstă nu au demonstrat o incidenţă crescută a pemfigoidului bulos la pacienţii cu cancer.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum diferă pemfigusul şi pemfigoidul şi de ce este importantă distincţia?

Cum legarea imunoglobulinei de antigenul pemfigoid bulos provoacă vezicule în leziunile pemfigoidului bulos?

Există o legătură între pemfigoid bulos şi cancer?

MODEL: VASCULITA

Exemplu: Vasculita leucocitoclastică

Prezentare generală

Vasculita leucocitoclastică este o afecţiune inflamatorie care afectează vasele de sânge mici ale pielii, care se prezintă de obicei ca o erupţie de papule roşiatice sau violacee, un model cunoscut sub numele de purpură palpabilă (Figura 8-20). Leziunile se dezvoltă în culturi, iar papulele individuale persistă câteva zile sau săptămâni şi în general mai puţin de o lună. Deşi fiecare leziune individuală este tranzitorie, durata erupţiei poate varia de la săptămâni la luni, iar în cazuri excepţionale culturile se pot dezvolta pe o perioadă de ani.

FIGURA 8—20 Papule purpurice sunt împrăştiate pe extremitatea inferioară în vasculita leucocitoclastică.

(Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie şi etiologie

Vasculita leucocitoclastică se poate dezvolta la orice vârstă, iar incidenţa este egală la ambele sexe. Cei mai frecventi factori precipitanţi includ infecţiile şi medicamentele. Infecţiile bacteriene, micobacteriene şi virale pot declanşa crize, dar erupţiile poststreptococice şi poststafilococice sunt cele mai frecvente.

O mare varietate de medicamente au fost stabilite ca elicitori de vasculită leucocitoclastică, inclusiv antibiotice, diuretice tiazidice şi agenţi antiinflamatori nesteroidieni. Dintre antibiotice, derivaţii de penicilină sunt cei mai importanţi infractori.

Histopatologie şi patogeneză

Numele acestei tulburări transmite principalele sale atribute patologice, şi anume o reacţie inflamatorie care implică vasele de sânge în asociere cu o acumulare de resturi nucleare necrotice (leucocitoclastice). Paşii cheie care contribuie la acest tipar includ acumularea de molecule de declanşare în pereţii vaselor mici de sânge, stimularea ulterioară a cascadei complementului cu elaborarea de chimioatractanţi şi intrarea neutrofilelor cu eliberare de enzimă oxidativă, cu o distrugere celulară şi fragmentare nucleară. Moleculele care declanşează vasculita leucocitoclastică sunt complexe imune, constând din anticorpi legaţi de antigeni exogeni derivati de obicei din proteine microbiene sau medicamente. Complexele imune circulante au fost documentate prin analize de laborator ale serului de la pacienţii cu vasculită leucocitoclastică activă, iar prezenţa complexelor circulante poate fi dedusă şi pe baza constatării nivelurilor scăzute ale complementului seric în timpul exacerbărilor. Factorii exacti care conduc la depunerea preferenţială a complexelor imune în vasele cutanate mici (venile) rămân necunoscuţi, dar faptul că venulele prezintă o permeabilitate relativ mare în faţa unui debit relativ scăzut este probabil contributiv. Complexele depuse sunt detectabile în pereţii vaselor prin testarea imunofluorescenţei directe (Figura 8-21).

FIGURA 8-21 Microscopia cu imunofluorescenţă directă localizează componenta C3 a complementului în pereţii vaselor cutanate mici. Fragmentele de complement sunt prezente după activarea cascadei complementului de către complexele imune. Depunerea de imunoglobuline în pereţii vaselor este detectabilă prin aceeaşi metodă. (Imaginea folosită cu permisiunea dr. Kari Connolly.)

După ce sunt prinse în ţesut, complexele imune activează cascada complementului şi are loc producerea localizată de fragmente chemotactice (cum ar fi C5a) şi molecule vasoactive (vezi capitolul 3). Chemoatractanţii atrag neutrofilele din lumenele vasculare şi în pereţii vasculari, unde eliberarea de enzime neutrofile duce la distrugerea complexelor imune, a neutrofilelor şi a vasului. Microscopic, această etapă este caracterizată printr-un infiltrat de neutrofile, praf nuclear neutrofil şi proteine (fibrină) în peretele vasului, un model care a fost numit istoric „necroză fibrinoidă" (Figura 8-22). Pe parcursul reacţiei inflamatorii, integritatea canalului este compromisă progresiv. Pe măsură ce interstiţiile celulare se lărgesc, eritrocitele şi fibrina emană prin peretele vasului şi intră în dermul înconjurător.

FIGURA 8—22 Caracteristicile histopatologice ale vasculitei leucocitoclastice, o formă de vasculită a vaselor mici. Neutrofilele, resturile nucleare neutrofile şi depozitele de proteine amorfe sunt prezente în peretele extins al unei venule cutanate.

Leziunile de vasculită leucocitoclastică sunt înălţate şi papulare deoarece pielea lezională este alterată şi extinsă de un infiltrat vasocentric intens care conţine numeroase neutrofile. Calitatea eritematoasă sau purpurică a vasculitei leucocitoclastice este atribuită numeroaselor eritrocite extravazate care se acumulează în dermul leziunilor complet dezvoltate. La pacienţii cu vasculită leucocitoclastică repetitivă sau persistentă, resturile de eritrocitare extravazate sunt metabolizate în hemosiderin, care se acumulează în macrofage (siderofage) în dermul profund. Hemosiderina dermică poate contribui la un aspect clinic întunecat, violaceu, similar clinic cu modificările pigmentare observate în lichenul plan, dar diferit patologic de acestea. După rezoluţia erupţiei, hiperpigmentarea se rezolvă lent pe o perioadă de săptămâni până la luni, pe măsură ce hemosiderina este resorbită.

Manifestări clinice

Leziunile vasculitei leucocitoclastice se pot dezvolta în orice loc, dar sunt de obicei distribuite pe extremităţile inferioare sau în zone dependente. Deşi leziunile purpurice cuprind cel mai frecvent model clinic, se pot dezvolta o varietate de alte modele morfologice, inclusiv vezicopustule, papule necrotice şi ulcere. Aceste modele reflectă adesea modificări ischemice secundare suprapuse papulei vasculitice primare.

Vezicopustulele se dezvoltă după necroza ischemică a epidermei care duce la separarea subepidermică sau după acumularea dermică masivă de neutrofile secundară depunerii de complex imun. Papulele necrotice, escarele şi ulcerele sunt leziuni în stadiu terminal care se dezvoltă după necroza totală a epidermei şi a dermului superficial. În esenţă, aceste leziuni reprezintă infarcte vasculitice.

Vasculita leucocitoclastică nu este doar o dermatită, ci adesea face parte dintr-o vasculită sistemică care implică vase mici. În astfel de cazuri, erupţia vasculară este însoţită de artralgii, mialgii şi stare de rău. Artralgiile şi mialgiile sunt probabil atribuite modificărilor vasculitice în vasele mici din capsulele articulare şi ţesuturile moi. Poate apărea şi implicarea vasculară a rinichilor, ficatului şi tractului gastrointestinal. O astfel de implicare a sistemelor de organe abdominale se prezintă adesea clinic ca durere abdominală. Studiile de laborator sunt importante pentru a evalua posibila insuficienţă renală sau hepatică.

PUNCTUL DE VERIFICARE

De ce leziunile vasculitei leucocitoclastice sunt papulare?

Care sunt cei mai frecventi factori precipitanţi ai vasculitei leucocito-clastice?

Când vasculita leucocitoclastică face parte dintr-o vasculită sistemică, ce simptome suplimentare se observă de obicei?

MODEL: DERMATITA SPONGIOTICA

Exemplu: dermatită alergică de contact

Prezentare generală

Dermatita alergică de contact este o erupţie, de obicei pruriginoasă, cauzată de o reacţie specifică mediată imun la o substanţă care a atins pielea. Faza acută este caracterizată de papule eritematoase, vezicule şi bule limitate în zona de contact primar a „alergenului” (Figura 8-23). Adesea veziculele se descompun şi duc la plâns şi formarea unei cruste gălbui.

FIGURA 8—23 Dermatită alergică de contact, caracterizată prin vezicule confluente, liniare, eruptive cu eritem înconjurător. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie şi etiologie

Date fiabile privind incidenţa dermatitei alergice de contact sunt imposibil de adunat din cauza numărului mare de persoane afectate, inclusiv a celor cu boală uşoară care nu vin la

asistenţă medicală. Cu toate acestea, s-a estimat că tulburarea costă milioane anual în costuri medicale directe legate de ocupaţie şi productivitate pierdută.

Factorii care determină ce indivizi vor reacţiona la care substanţe nu sunt cunoscuţi, deşi se crede că tipurile de HLA joacă un rol. Unele modele animale de dermatită alergică de contact demonstrează modele de moştenire autozomală.

Histopatologie şi patogeneză

După cum sugerează termenul „dermatită spongiotică", spongioza este semnul distinctiv patologic al acestei categorii de boli de piele. Termenul „spongioză" se referă la edemul epidermei, care separă keratinocitele unele de altele. Microscopic, edemul face vizibile „colonii" sau desmozomii, în mod normal indiscernibili, care interconectează keratinocitele (Figurile 8-7 şi 8-24). Spongioza poate fi uşoară şi abia perceptibilă microscopic sau atât de masivă încât este evidentă clinic sub formă de vezicule. Dermatita spongiotică este însoţită de o cantitate variabilă de inflamaţie perivasculară care poate fi în jurul plexului vascular superficial sau a plexurilor vasculare superficiale şi profunde, sau în distribuţie perivasculară şi interstiţială (Figura 8-25). Infiltratul este de obicei compus din limfocite, dar eozinofilele sunt adesea prezente concomitent în număr semnificativ în dermatita spongiotică.

FIGURA 8—24 Dermatită alergică de contact. Edemul intercelular a făcut vizibile „coloanele" (desmozomi) dintre keratinocite.

FIGURA 8—25 Caracteristicile histopatologice ale dermatitei alergice de contact, un tip de dermatită spongiotică acută. Există un infiltrat perivascular şi interstiţial de celule inflamatorii. Paloarea dermei papilare este rezultatul edemului.

Seria de evenimente care au condus la dezvoltarea dermatitei alergice de contact a fost şi continuă să fie intens studiată, deoarece mecanismul de dezvoltare a hipersensibilităţii de contact în piele este analog cu respingerea mediată de celule a organelor utilizate pentru transplant. Reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat (tip IV) constau în două faze: inducţie (sensibilizare/aferentă) şi elicitare (eferentă). În faza de inducţie, alergenul care a intrat în contact cu un individ naiv la acel alergen se leagă de o proteină endogenă şi o modifică pentru a o face să pară străină. Acest complex proteinalergen este apoi interceptat de celulele de imunosupraveghere ale pielii: celulele Langerhans. Celulele Langerhans sunt celule dendritice derivate din măduva osoasă care se află în epidermă şi formează o reţea la interfaţa sistemului imunitar cu mediul. Ei înghiţi complexul, îl degradează parţial („procesează"), migrează către ganglionii limfatici şi prezintă fragmente antigenice pe suprafaţa celulei împreună cu o moleculă MHC-II. Celulele Langerhans cu complecşi

antigen-MHC-II de pe suprafață contactează celulele T naive care posedă receptori de celule T care recunosc în mod specific complexul MHC-II-alergen. Legarea receptorilor celulelor T la complexul MHC-II-alergen în contextul unor molecule co-stimulatoare importante de pe suprafaţa celulelor Langerhans stimulează expansiunea clonală a celulelor T reactive. Acest proces progresează pe o perioadă de câteva zile. Dacă expunerea la alergen este tranzitorie, prima expunere adesea nu are ca rezultat o reacţie la locul de expunere. Cu toate acestea, un contingent de celule T de memorie „înarmate şi gata" controlează acum pielea, aşteptând ca alergenul să reapară. Acum se spune că individul este sensibilizat.

Faza de elicitare începe odată ce individul sensibilizat întâlneşte din nou antigenul. Celulele T de memorie de la expunerea anterioară au supravegheat pielea în mod constant. Celulele Langerhans procesează din nou antigenul şi migrează către ganglionii limfatici, dar prezentarea şi proliferarea celulelor T apar şi la locul de contact cu alergenul. Celulele T nespecifice din vecinătate sunt recrutate şi stimulate de citokinele inflamatorii eliberate de celulele T specific reactive şi apare o buclă de amplificare, care se întâmplă în dermatită recunoscută clinic. Această serie complexă de evenimente necesită timp pentru a se dezvolta, ducând la o întârziere de 24 până la 48 de ore între reexpunere şi erupţie. Mulţi oameni au experimentat această întârziere în propria experienţă cu iedera otrăvitoare sau stejarul otravitor. Debutul acestor tulburări nu are loc niciodată în timp ce lucrările de curte sunt finalizate sau în timpul drumeției, ci întotdeauna o zi sau două mai târziu.

Hipersensibilitatea de tip întârziat serveşte nevoii organismului de apărare împotriva invadatorilor nocivi, cum ar fi viruşii; celulele T care răspund recunosc celulele infectate viral şi le ucid selectiv. Dezvoltarea alergiei de contact reprezintă o aberanţă a acestui mecanism de protecţie, iar alergenul invocă un atac oarecum neselectiv al celulelor T care dăunează epidermei şi duc la dermatită spongiotică histopatologic şi o erupţie pruriginoasă eritematoasă de vezicule clinic.

Manifestări clinice

Puţine boli ale pielii sunt la fel de bine încorporate în lexicul laic precum iedera otrăvitoare şi stejarul otravitor, care sunt printre cele mai frecvente cauze ale dermatitei alergice de contact. Deşi există multe cauze ale dermatitei alergice de contact, o serie de alergeni din aer sunt adesea identificaţi în mediile profesionale. Pentru cei care au fost suficient de nefericiți să experimenteze un caz în toată regula de iederă otrăvitoare sau stejar (aşa-numita dermatită Rhus, după genul de plantă implicat), trăsăturile proeminente ale erupţiei sunt binecunoscute, manifestându-se ca o erupţie eritematoasă extrem de pruriginoasă pe zonele pielii expuse direct la frunzele plantelor alergene. Erupţia constă din papule eritematoase, papulovezicule, vezicule sau bule, adesea într-un model liniar în care frunza ofensătoare a fost trasă peste piele. Dunările liniare, deşi caracteristice, nu sunt întotdeauna observate, deoarece erupţia va prelua modelul expunerii: o mână acoperită cu alergen care atinge apoi faţa poate duce la o erupţie cutanată într-o configuraţie neliniară.

O concepţie greşită comună cu privire la dermatita Rhus este că lichidul veziculelor din veziculele sparte (sau chiar atingerea zonei cu vezicule) determină răspândirea erupţiei. De

fapt, odată ce erupţia s-a dezvoltat, alergenul a fost legat ireversibil de alte proteine sau a fost atât de degradat încât nu poate fi transferat în alte locuri. Răspândirea aparentă a erupţiei în alte site-uri poate fi explicată de mai multe scenarii posibile. În primul rând, alergenul Rhus este extrem de stabil şi poate persista pe hainele nespălate şi rămâne capabil să inducă dermatită alergică de contact până la 1 an. Contactul accidental cu hainele contaminate sau alte suprafeţe poate induce noi zone de dermatită, adesea considerate că reprezintă răspândirea şi nu contactul suplimentar. (Spălarea pielii cu apă şi săpun la scurt timp după contactul cu seva ofensătoare va anula de obicei dezvoltarea erupţiei.) În al doilea rând, dermatita de contact alergică intensă poate induce o erupţie pe piele care nu a fost niciodată contactată de alergen. Acest fenomen prost înţeles este numit „autosensibilizare". Erupţia de autosensibilizare constă în papule eritematoase sau papulovezicule care sunt adesea limitate la mâini şi picioare, dar pot fi generalizate. Modelul leziunilor individuale nu este liniar sau geometric, deoarece se află la locul iniţial al dermatitei alergice de contact.

Important, Rhus este doar una dintre cauzele dermatitei alergice de contact. Lista antigenelor cunoscute se numără cu mii şi există nenumărate modalităţi prin care aceste substanţe pot intra în contact cu pielea. Adesea, un model geometric nenatural al unei erupţii este indiciu pentru o boală „din exterior", cauzată de un agent de contact. Important este că o erupţie de contact nu se dezvoltă imediat la contact, ci doar după o întârziere de 24-48 de ore. Acest lucru face uneori dificilă identificarea agentului infractor, deoarece legătura dintre expunere şi erupţie este ascunsă de întârziere. Testarea cu plasture este o tehnică clinică utilă pentru a ajuta la identificarea unei posibile cauze atunci când un contact necunoscut este suspectat ca fiind originea unei erupţii persistente sau recurente. În testarea plasturelui, un panou de cantităţi mici de antigene standardizate sunt aplicate într-o serie pe pielea neafectată (de obicei pe spate) şi lăsate pe loc timp de 48 de ore. Plasturii sunt apoi îndepărtaţi şi pielea este inspectată pentru dezvoltarea de eritem sau veziculare; oriunde este prezentă o reacţie, se notează substanţa care a indus reacţia. Citirile sunt efectuate din nou la 96 de ore pentru a detecta reacţiile întârziate. Pentru a fi utile din punct de vedere clinic, reacţiile pozitive ale testului plasturelui trebuie să fie corelate cu modelul erupţiei originale şi contextul clinic general.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce este spongioza?

Care sunt cele două faze de dezvoltare a dermatitei alergice de contact? Ce paşi sunt implicaţi în fiecare?

Care este rolul testării plasturelui la pacienţii cu suspiciune de dermatită alergică de contact?

MODEL: PANICULITA

Exemplu: Eritem Nodosum

Prezentare generală

Paniculita este un proces inflamator care apare în grăsimea subcutanată. Eritemul nodos este cea mai frecventă formă de paniculită, prezentându-se cel mai adesea cu noduli roşii sensibili pe picioarele inferioare anterioare (Figura 8-26). Numărul de leziuni este variabil, dar de obicei pot fi prezente o duzină sau mai multe leziuni la debut.

FIGURA 8—26 Eritem nodos la picioarele inferioare ale unei femei. Leziunile sunt plăci şi noduli ferme, dureroase, roşii sau maronii. Graniţele leziunilor sunt neclare. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Deoarece infiltratul în paniculită are loc profund în piele, demarcarea leziunilor individuale este adesea neclară. Febra şi simptomele constituţionale, în special artralgiile, pot însoţi apariţia eritemului nodos. Durata erupţiei este de obicei de la câteva săptămâni până la câteva luni.

Epidemiologie şi etiologie

Eritemul nodos este o afecţiune frecventă, deşi nu sunt disponibile date precise privind prevalenţa acestuia. Femeile par deosebit de susceptibile la dezvoltarea sa şi există o predominanţă feminină/masculină adultă de 3:1. Acest lucru nu este adevărat în cazurile din copilărie, în care băieţii şi fetele sunt afectaţi în mod egal. Eritemul nodos reprezintă o cale finală comună a inflamaţiei care se poate dezvolta ca răspuns la oricare dintre o serie de cauze generale, inclusiv infecţie, medicamente, hormoni (inclusiv sarcina) şi boli inflamatorii. Faringita streptococică, medicamentele care conţin sulfonamide, contraceptivele orale care conţin estrogen şi boala inflamatorie intestinală sunt inductori bine cunoscuţi ai tulburării.

Histopatologie şi patogeneză

Paniculita poate fi împărţită în două mari categorii pe baza distribuţiei inflamaţiei: mai ales paniculita lobulară şi mai ales paniculita septală (vezi Figura 8-7). Septurile sunt diviziunile fibroase dintre compartimentele adipoase şi conţin fasciculele neurovasculare. Lobulii sunt conglomeraţii de adipocite delimitate de septuri. Modificatorul „în mare parte" este menit să transmită că procesul inflamator nu este strict limitat la un singur compartiment, ci, de fapt, se va răspândi frecvent de la unul la altul. Un pas important în stabilirea unui diagnostic histopatologic specific este decizia unde este localizată majoritatea răspunsului inflamator.

În cazul eritemului nodos, răspunsul inflamator are loc în compartimentul septal şi este format din limfocite, histiocite şi granulocite (neutrofile şi eozinofile) (Figura 8-27). Histiocitele multinucleate din sept sunt o descoperire de valoare diagnostică considerabilă (Figura 8-28). Septurile sunt îngroşate şi pot deveni fibrotice în funcţie de densitatea infiltratului şi de durata reacţiei. Chiar dacă infiltratul este limitat în mare parte la septurile

subcutanate, există de obicei un element de necroză adipoasă la marginile lobulilor subcutanați în eritemul nodos. Dovezile de necroză adipoasă pot fi observate sub forma unui infiltrat de macrofage spumoase (încărcate cu lipide) la periferia lobulilor subcutanați sau sub formă de mici crăpături stelate în cadrul macrofagelor multinucleate, indicând un element de necroză grăsime lipomembranoasă.

FIGURA 8—27 Caracteristicile histopatologice ale eritemului nodos, o formă de paniculită septală. Septurile sunt îngroșate și inflamate. Există puțină inflamație a lobulilor de grăsime.

FIGURA 8—28 Eritem nodos. Există mai multe celule gigantice mari multinucleate în acest sept. Observați fondul fibros proeminent cu celularitate crescută.

Ipoteza favorizată privind mecanismul de dezvoltare a eritemului nodos este aceea a unei reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat care apare în grăsimea septală. Depunerea de complex imun nu a fost găsită în leziuni. Nu se ştie încă de ce hipersensibilitatea sistemică este localizată la grăsime într-un mod atât de distinctiv din punct de vedere microscopic.

Manifestări clinice

După cum sa menţionat, eritemul nodos se prezintă ca noduli sensibili, adânci, roşii până la roşu-brun. Pe măsură ce leziunile îmbătrânesc, ele evoluează spre pete mai „asemănătoare vânătăilor" sau plăci subţiri. Eritemul nodos tinde să apară pe tibiei anterioare, dar poate afecta coapsele, antebraţele extensorii şi, rar, trunchiul. Deoarece leziunile reprezintă un răspuns de hipersensibilitate la un stimul stimulator, ele pot persista sau continua să se dezvolte în culturi atâta timp cât stimulul este prezent. În cazul eritemului nodos asociat cu streptococi, leziunile se vor rezolva probabil în câteva săptămâni după tratamentul

antibiotic cu succes al infecţiei primare. Un curs prelungit de eritem nodos ar trebui să determine căutarea unei infecţii persistente şi a posibilelor alte cauze. Eritemul nodos poate fi, de asemenea, semnul de prezentare al sarcoidozei (vezi discuţia următoare).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele două categorii generale de paniculită?

În ce categorie de paniculită se încadrează eritemul nodo-sum? Care sunt caracteristicile clinice şi histopatologice ale eritemului nodos?

Care sunt unii factori obişnuiţi ai eritemului nodos?

MODEL: DERMATITA NODULARĂ

Exemplu: Sarcoidoza cutanată

Prezentare generală

Sarcoidoza este o boală sistemică enigmatică cu un spectru clinic extrem de variabil, de la papule cutanate uşoare asimptomatice până la boli pulmonare care pun viaţa în pericol. Leziunile sunt adesea papule sau noduli dermici roşu-brun care pot apărea oriunde pe suprafaţa cutanată, dar au o predilecţie specială pentru faţă (Figura 8-2). Granuloamele nodulare similare pot apărea în arborele pulmonar şi în alte viscere.

FIGURA 8-29 Papule brun-roşcatice în apropierea nasului, tipică pentru sarcoidoză. (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie şi etiologie

Sarcoidoza poate afecta pacienţii de orice vârstă sau origine etnică, dar apare mai frecvent la adulţii tineri şi, în Statele Unite, este mai frecventă la persoanele de origine africană de culoare. În rândul acestei populaţii, estimările incidenţei bolii variază de la 35,5 la 64 de cazuri la 100.000, comparativ cu 10-14 cazuri la 100.000 la albi. În Europa, populaţiile irlandeze şi scandinave sunt expuse riscului crescut.

Au fost propuse numeroase cauze ale sarcoidozei, inclusiv agenţi infecţioşi. Dintre acestea, speciile de Mycobacterium (în special M tuberculosis) au fost suspecte favorizate, deşi investigaţiile au dat rezultate contradictorii. Alţi agenţi etiologici propuşi includ histoplasmă, virusuri şi particule străine sistematizate (care pot incita un proces reactiv la indivizii susceptibili), deşi nu există dovezi solide care să susţină aceste cauze suspectate. Un raport a găsit material străin polarizabil în pielea bolnavă a pacienţilor cu sarcoidoză, dar autorii au subliniat că această constatare reflectă probabil tendinţa leziunilor sarcoidale de a se dezvolta în jurul unui nidus de material străin la pacienţii afectaţi şi nu implică faptul

că sarcoidoza este cauzată direct de detritus străin. Măsura în care moştenirea genetică determină susceptibilitatea unui individ la sarcoidoză este neclară, deşi o incidenţă mai mare decât cea aşteptată a sarcoidozei în rândul fraţilor pacienţilor afectaţi sugerează un rol genetic. Deşi atât genele HLA, cât şi genele non-HLA (cum ar fi gena TNF) au fost implicate în sarcoidoză, modificările acestor gene şi interacţiunea lor cu factorii de mediu continuă să fie domenii de investigaţie.

Histopatologie şi patogeneză

Sarcoidoza se manifestă microscopic ca colecţii de macrofage tisulare (adică histiocite), cunoscute sub denumirea de granuloame, situate în interiorul dermului (Figurile 8-30 şi 8-31). Spre deosebire de granuloamele tuberculoide ale tuberculozei, granuloamele sarcoidale sunt necazeizante şi nu prezintă necroză centrală de coagulare. Histiocitele multinucleate formate prin fuziunea celulelor individuale sunt o descoperire comună (Figura 8-32). Aspectul microscopic caracteristic al granuloamelor sarcoidale este al unui număr mic de limfocite în jurul granuloamelor („granuloame goale"). Acest aspect contrastează cu infiltratul limfocitar dens care acoperă granuloamele în multe alte tulburări granulomatoase, inclusiv tuberculoza. Granuloamele sarcoidale pot ocupa aproape întreg dermul în pielea afectată sau pot apărea numai în focare relativ mici, care sunt larg distanţate. Petele histochimice pentru organismele infecţioase sunt în general negative.

FIGURA 8—30 Caracteristicile histopatologice ale sarcoidozei, o dermatită nodulară. Observaţi colecţiile nodulare de histiocite împrăştiate în derm.

FIGURA 8-31 Sarcoidoza. Histiocitele cu coloraţie pale formează agregate nodulare printre colagenul dermei.

FIGURA 8-32 Sarcoidoza. Celulele gigantice multinucleate precum cea observată aici în centrul câmpului sunt frecvente în granuloamele sarcoidale.

La fel cum cauza sarcoidozei rămâne necunoscută, mecanismele de formare a granulomului în sarcoidoză nu sunt complet înţelese. În general, anumiţi stimuli antigenici provoacă o reacţie cu celule T (vezi discuţia anterioară cu privire la patogeneza dermatitei alergice de contact). Antigenele prezentate în contextul adecvat induc celulele T care răspund să

elibereze diferite citokine. Factorul chimiotactic specific al monocitelor citokinelor şi factorul inhibitor al migraţiei, împreună cu o mulţime de alţii, recrutează macrofage la situs şi direcţionează celulele să rămână acolo. Chiar dacă limfocitele sunt o componentă mică a granuloamelor sarcoidale microscopic, se crede că ele sunt cruciale pentru patogeneza bolii.

Studiile privind organizarea granuloamelor sarcoidale sugerează un model de aranjament limfocitelor similar cu cel al lepra tuberculoidă, o afecţiune în care un răspuns imunitar puternic menţine organismele M leprae în relativ control. În aceste condiţii, limfocitele prezente în centrele granuloamelor sunt CD4 pozitive, în timp ce celulele CD8 pozitive sunt dispuse la periferie. Această structură poate permite celulelor CD4 helper să direcţioneze răspunsul imun în jurul unui antigen ofensator, în timp ce celulele supresoare CD8 limitează amploarea răspunsului. Granuloamele nu sunt organizate în acest mod în lepra lepromatoasă, iar lipsa unei reacţii de supresie eficace permite proliferarea necontrolată a bacililor M leprae.

Manifestări clinice

Tabloul clinic în sarcoidoză este destul de larg. Spectrul de simptome la un pacient individual depinde de ce ţesuturi sunt implicate şi în ce măsură. Există mai multe prezentări prototipice. Una constă în limfadenopatie hilară pulmonară bilaterală (rezultată din granuloamele sarcoidale în ganglionii limfatici perihilari) şi eritem nodos acut, o combinaţie cunoscută sub numele de sindrom Lofgren. Febra, artralgiile, uveita şi afectarea parenchimului pulmonar sunt frecvente în sindromul Lofgren. O altă variantă a sarcoidozei implică nasul, cu papule asemănătoare mărgelelor la marginile narinei (vezi Figura 8-29). Această prezentare este cunoscută sub numele de lupus pernio, un termen de o anumită antichitate care se bucură încă de o utilizare pe scară largă în dermatologie. Mai recent, pentru această variantă a fost propusă denumirea de „sarcoidoză nazală". Această constatare cutanată indică de obicei o implicare semnificativă a arborelui traheobronşic sau a parenchimului pulmonar.

Boala cutanată apare în sarcoidoza sistemică în doar o treime din cazuri, deşi aproximativ 80% dintre pacienţii cu sarcoidoză cutanată au boală sistemică concomitentă. Plămânii sunt în mod obişnuit implicaţi, iar posibilitatea de implicare a plămânilor trebuie întotdeauna investigată în orice caz de sarcoidoză. Sarcoidoza cutanată a fost numită „marele imitator", deoarece morfologia clinică poate fi variabilă, incluzând papule, plăci şi noduli de culoarea pielii până la roşu-brun; căderea părului (alopecie) pe scalp sau alte zone; alterare pigmentară; ulcere; şi numeroase alte modele. Noile papule sau noduli dermici care apar în cadrul tatuajelor care au fost prezenţi chiar şi de mulţi ani sunt un fenomen bine recunoscut în sarcoidoză. Acest lucru nu ar trebui să fie surprinzător, deoarece pigmentul de tatuaj este un corp străin care este fagocitat de macrofagele tisulare şi probabil serveşte ca nidus pentru dezvoltarea leziunilor de sarcoidoză. Au fost descrise şi noi papule dermice în asociere cu cicatrici.

Diagnosticul sarcoidozei poate fi dificil. Este adesea un diagnostic de excludere. Numai atunci când spectrul clinic este în concordanţă cu sarcoidoza şi investigaţiile standard nu au

reuşit să descopere o origine clară (infecţioasă sau de altă natură) se poate emite un diagnostic de sarcoidoză cu încredere. Studiile utile includ radiografii toracice şi radiografii osoase cu constatări care sugerează sarcoidoză sau o biopsie a pielii sau a altui ţesut implicat care arată granuloamele necazeatice caracteristice bolii.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cine face sarcoidoza? Cât de comun este?

Ce model de boală inflamatorie a pielii prezintă sar-coidoza?

Cum corespunde patologia leziunilor cutanate de sarcoidoză cu leziunile clinice?

MODEL: FOLICULITĂ &

PERIFOLICULITA

Exemplu: acnee

Prezentare generală

Acneea se prezintă cel mai frecvent sub formă de comedoane bazate pe foliculi, papule inflamatorii sau pustule pe faţă, gât, piept şi spate (Figura 8-33). Adolescenţii sunt afectaţi în mod stereotip, dar acneea neonatală şi acneea adulţilor sunt, de asemenea, frecvente. Desfigurarea acneei nodulochistice cu cicatrici severe care rezultă nu are loc înainte de pubertate.

FIGURA 8-33 Acnee vulgară. Există numeroase pustule şi papule inflamate cu dopuri negre centrale denumite comedoane deschise sau „puncte negre". (Imaginea folosită cu permisiunea Dr. Timothy Berger.)

Epidemiologie

Acneea vulgară este atât de comună încât se spune de unii autori că afectează practic pe toată lumea la un moment dat în viaţa lor. Incidenţa maximă este la vârsta de 18 ani, deşi adulţii pot avea şi acnee. Există studii care arată că 3% dintre bărbaţi şi 5% dintre femei au acnee între 40 şi 49 de ani.

Histopatologie şi patogeneză

Din punct de vedere histopatologic, acneea comedonală se manifestă ca un folicul lărgit cu un dop dens de keratină în interiorul infundibulului său. Dacă orificiul folicular este patulous, se spune că leziunea acneică este un comedon deschis. Dacă orificiul este normal şi foliculul este extins sub suprafaţa pielii, leziunea este denumită comedon închis. Modificările inflamatorii secundare apar frecvent în cadrul unităţilor foliculare obturate.

Neutrofilele pot însoți dopul keratinos din canalul folicular, creând o leziune pustuloasă. Leziunile de acnee inflamatorie sunt o consecință a foliculilor care s-au rupt, rezultând deversarea de resturi keratinose în dermul perifolicular, evocând o reacție inflamatorie densă cu un amestec de neutrofile, limfocite și histiocite (Figura 8-34).

FIGURA 8—34 Caracteristicile histopatologice ale acneei. Există un folicul cu un dop central de cheratină. În jurul foliculului, există infiltrat inflamator limfocitar. Această leziune ar corespunde unei papule eritematoase observate în acneea inflamatorie (vezi Figura 8-33).

O înțelegere a evoluției leziunilor de acnee a condus la terapii care sunt eficiente pentru marea majoritate a cazurilor. Există patru componente esențiale pentru dezvoltarea leziunilor acneice: (1) astuparea unității foliculosebacee; (2) producția de sebum; (3) creșterea excesivă a bacteriei Propionibacterium acnes în foliculul obturat; și (4) un răspuns inflamator secundar. Formarea dopurilor de keratina în foliculi este un proces complex care se crede a fi controlat genetic la nivel celular. Keratinocitele devin lipicioase și nu reușesc să se desprindă corespunzător, producând blocaj folicular. Contrar unei credințe comune, a fi „murdar" nu provoacă acnee, iar curățarea viguroasă sau frecventă nu îmbunătățește starea. Cu toate acestea, unele substanțe exogene, cum ar fi cosmeticele uleioase sau produsele de îngrijire a părului pe bază de vaselină, pot favoriza formarea de comedon și, astfel, pot exacerba acneea.

Cu toate acestea, foliculii obturați nu ar deveni niciodată mai mult decât comedoane, dacă nu ar fi producția de sebum și creșterea excesivă a acneei P. P acnes este un organism comensal al pielii. Cu toate acestea, cu sebum amplu ca sursă de hrană în mediul bine protejat al unui folicul obturat, apare o creștere excesivă a P acnes. Sebumul este descompus în lipide constitutive și acizi grași liberi. Eșecul de ieșire a resturilor keratinoase și a sebumului din folicul extinde liber canalul folicular. Bacteriile eliberează factori chemotactici pentru neutrofile, iar infiltrarea lor în folicul are ca rezultat formarea de pustule. Enzimele neutrofile slăbesc peretele foliculului și are loc ruptura foliculară, eliberând cantități mari de reactanți inflamatori în derm. Limfocitele, macrofagele și mai multe neutrofile răspund, iar leziunea comedonală este transformată într-o papulă inflamată, pustulă sau nodul de acnee. Ruptura foliculară și o reacție inflamatorie secundară intensă pot apărea cu cicatrici profunde la unele gazde.

Manifestări clinice

Spectrul de severitate a acneei este destul de larg. La nou-născut, androgenii materni stimulează mărirea și supraproducția de sebum din glandele sebacee. Prezența sebumului favorizează creșterea excesivă a acneei P, iar acneea apare până când androgenii materni s-au curățat și glandele sebacee se atrofiază până la o dimensiune normală a neonatului. Producția semnificativă de sebum nu începe din nou până la pubertate. Sub stimularea

androgenilor la pubertate, glandele sebacee se măresc din nou și produc sebum în zonele sebacee ale corpului, și anume față, gât, piept și spate (aceleași zone cele mai afectate de acnee). Debutul poate fi treptat sau rapid, iar severitatea poate varia de la papule și pustule inflamatorii, în principal comedonale, până la noduli extrem de inflamatori, dureroși. Variantele severe de cicatrizare pot fi explozive la debut și prezintă simptome sistemice de febră și artralgii. Vârsta de debut și antecedentele familiale sunt predictori ai severității acneei.

Acneea se poate prezenta ca o componentă a unui sindrom, ca în boala ovarelor polichistice (adică, sindromul Stein-Leventhal) sau așa-numitul sindrom SAPHO (sinovită, acnee, pustuloză palmoplantară, hiperostoză și osteită). Cel puțin în boala ovarelor polichistice pot exista influențe hormonale care predispun la dezvoltarea leziunii acneice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

De ce unii bebeluși dezvoltă acnee? Ce factori explică rezoluția sa spontană?

Care este fiziopatologia dezvoltării leziunilor în acnee?

Care sunt câteva categorii largi de tratament pentru acnee și ce aspect al patogenezei acneei abordează fiecare?

MODEL: DERMATITA PERIVASCULARA FARA MODIFICARE EPIDERMALA

Exemplu: Urticarie

Prezentare clinică

Urticaria este o afecțiune comună care se manifestă clinic sub formă de papule și/sau plăci relativ tranzitorii, denumite colocvial „urticarie" sau „roci". La unii pacienți, boala este de scurtă durată, în timp ce la alții persistă decenii. Urticaria se află la un capăt al spectrului cu angioedem la celălalt: Urticaria implică dermul superficial, în timp ce angioedemul implică dermul profund și țesutul subcutanat. Atât urticaria, cât și angioedemul sunt uneori însoțite de anafilaxie, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi capitolul 3).

Epidemiologie și etiologie

Urticaria afectează aproximativ 15-25% din populație și afectează persoane de toate vârstele. Urticaria este asociată cu angioedem la aproximativ 50% dintre pacienți, în timp ce aproximativ 40% dintre pacienți au doar urticarie și 10% au doar angioedem. Urticaria este clasificată ca acută dacă durează mai puțin de 6 săptămâni și cronică dacă durează mai mult de 6 săptămâni.

La unii pacienți, poate fi identificată o cauză specifică a urticariei, cum ar fi lumina soarelui, apa, medicamentele, presiunea, vibrațiile, căldura, frigul, exercițiile fizice sau stresul emoțional. La alți pacienți, nu poate fi identificat niciun declanșator specific. Rece

urticaria este de obicei dobândită, deşi poate fi moştenită în sindromul autoinflamator familial la rece din cauza unei mutaţii a genei CIAS1 de pe cromozomul 1q44.

Histopatologie şi patogeneză

Microscopic, urticaria se caracterizează printr-un infiltrat rar, mixt, perivascular, fără modificări ale epidermei. Infiltratul este compus în mare parte din limfocite şi eozinofile. Câteva neutrofile amestecate sunt prezente în unele cazuri. Infiltratul este rar în intensitate (Figurile 8-35 şi 8-36). Este adesea prezent un edem dermic uşor, deşi poate fi dificil de apreciat microscopic. Cele mai multe modificări sunt localizate în dermul superior.

FIGURA 8—35 Caracteristicile histopatologice ale urticariei. Caracteristicile microscopice de putere redusă ale urticariei includ un infiltrat perivascular şi interstiţial relativ rar de limfocite şi eozinofile fără modificări epidermice.

FIGURA 8—36 Caracteristicile histopatologice ale urticariei. O vedere de mare putere demonstrează numeroase eozinofile (săgeată) în infiltratul inflamator.

Urticaria este rezultatul degranulării mastocitelor care determină eliberarea histaminei şi a altor citokine proinflamatorii, cum ar fi prostaglandinele, leucotrienele şi factorul de activare a trombocitelor. În timp ce reacţia de hipersensibilitate de tip I mediată de IgE este cauza clasică a degranulării mastocitelor, există mulţi alţi mediatori ai degranulării mastocitelor, inclusiv activarea complementului, stimuli fizici, infecţii virale şi autoanticorpi. Eliberarea histaminei determină vasodilataţie capilară în dermul superficial cu extravazarea ulterioară a lichidului bogat în proteine în părţile superficiale ale pielii şi dezvoltarea papulelor şi/sau plăcilor urticariene. Leziunile se rezolvă atunci când lichidul este resorbit. Angioedemul este rezultatul aceluiaşi proces, deşi implică dermul profund şi ţesutul subcutanat şi se manifestă de obicei ca umflare difuză, mai degrabă decât ca papule sau plăci discrete, datorită locaţiei mai profunde a modificărilor.

Manifestări clinice

Leziunea primară a urticariei este o papulă sau o placă fără modificări epidermice, cu forma morfologică de la rotundă la inelară până la arcuită (Figura 8-37).

Leziunile variază de la eritematos la alb şi pot varia în dimensiune de la câţiva milimetri la mulţi centimetri. O margine înconjurătoare de eritem este uneori prezentă. Nu există nicio modificare a suprafeţei pielii, deoarece patologia este localizată în derm. Leziunile urticariene individuale sunt adesea pruriginoase şi durează de obicei mai puţin de 1 zi.

Leziunile se rezolvă fără nicio modificare a pielii. Orice parte a corpului poate fi afectată, deşi trunchiul şi extremităţile sunt cele mai frecvente locuri de implicare. Urticaria care poate fi provocată prin mângâiere fizică sau zgârierea pielii se numeşte dermotografie. Leziunile de angioedem se prezintă ca umflare difuză, cel mai adesea a mucoaselor şi/sau a mâinilor şi picioarelor. Aceste leziuni pot persista până la 3 zile. Dacă tractul respirator este implicat, umflarea poate pune viaţa în pericol.

FIGURA 8-37 Leziuni cutanate de urticarie cu papule tipice eritematoase până la albe pruriginoase şi plăci cu margini de eritem înconjurătoare. (Folosat, cu permisiune, de la Richard P. Usatine, MD în Usatine RP et al, eds. Color Atlas of Family Medicine, a 2-a ed. McGraw-Hill, 2013.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce tip de celulă provoacă urticarie la degranulare?

Care sunt unele cauze ale degranulării mastocitelor?

Care sunt constatările clinice şi microscopice tipice ale urticariei şi

angioedem?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 758-62 pentru răspunsuri)

CAZUL 38

O femeie de 25 de ani se prezintă cu o plângere de erupţie cutanată care s-a dezvoltat în ultimele câteva săptămâni şi pare să progreseze. La examinare, se observă că are mai multe leziuni asemănătoare plăcilor pe suprafeţele extensoare ale extremităţilor superioare şi inferioare, precum şi leziuni similare pe scalp. Plăcile sunt eritematoase, cu solzi argintii şi sunt puternic marginate.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Această boală de piele este genetică, de mediu sau ambele? Pe ce dovezi?

Care sunt mecanismele fiziopatologice din spatele dezvoltării plăcilor, a scuamei şi a eritemului caracteristic acestei tulburări?

Ce defecte imunologice au fost implicate la pacienţii cu această boală de piele?

CAZUL 39

O femeie de 35 de ani care s-a întors recent din Africa se prezintă la clinică cu plângeri de erupţie cutanată. În timpul călătoriei, a dezvoltat o erupţie cutanată cu mâncărime la ambele braţe. Are un istoric medical neremarcabil. Medicamentele luate recent includ clorochina pentru profilaxia malariei. Examenul dezvăluie mai multe papule mici violacee pe suprafeţele flexoare ale braţelor. Leziunile au margini unghiulare şi vârfuri plate. Unele dintre leziuni au dungi albe minuscule la suprafaţă, abia vizibile cu ochiul liber.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Care este posibila cauză de bază?

Care este mecanismul patofiziologic prin care se formează aceste leziuni ale pielii?

Ce modificări histopatologice ale pielii sunt responsabile pentru apariţia acestor leziuni sub formă de papule violacee cu striuri albe minuscule?

CAZUL 40

O femeie de 27 de ani se prezintă la clinica de urgenţă plângându-se de o erupţie cutanată roşie, cu mâncărime, care a apărut brusc cu o zi înainte pe braţe şi picioare şi s-a extins la trunchi. Ea neagă ulcere în gură sau în zona genitală. Istoricul ei medical este neremarcabil, cu excepţia episoadelor ocazionale de herpes genital. Cel mai recent focar a avut loc acum aproximativ 2 săptămâni. În general, ea ia aciclovir pe cale orală în astfel de ocazii, dar reţeta ei s-a epuizat şi, prin urmare, nu a luat niciuna la ultima ei atac. La examenul fizic, ea are mai multe papule eritematoase peste braţe, picioare şi trunchi. Multe dintre papule au o zonă centrală de întuneric sau limpezire, astfel încât leziunile seamănă cu ţinte. Nu există dovezi de implicare a mucoasei.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care este mecanismul patofiziologic prin care se formează aceste leziuni ale pielii? În ce fel este această boală similară şi diferită de lichenul plan?

Ce factori ar fi putut declanşa această erupţie cutanată? Ce dovezi susţin această legătură?

Ce este responsabil pentru aspectul asemănător ţintei acestor leziuni şi

ce ar arata histopatologia?

CAZUL 41

Un bărbat în vârstă de 65 de ani se prezintă la clinica de dermatologie cu o plângere de vezicule care au apărut pe abdomen şi pe extremităţi în ultima săptămână. Leziunile au constat iniţial din pete roşii urmate de formarea de vezicule. Sunt pruriginoase, dar nu

dureroase. Pacientul nu are alte plângeri şi neagă implicarea mucoasei. Examenul arată doar mai multe vezicule mari, tensionate, cu o bază eritematoasă peste trunchiul inferior şi extremităţi. Tabloul clinic este considerat a fi cel mai în concordanţă cu pemfigoidul bulos.

Întrebări

De ce se numeşte această afecţiune pemfigoid bulos?

Ce s-ar aştepta să arate examenul histologic?

Ce s-ar aştepta să găsească la microscopia cu imunofluorescenţă directă?

Care este mecanismul presupus prin care se formează vezicule în pemfigoidul bulos?

CAZUL 42

Un bărbat de 60 de ani se prezintă la clinică cu plângeri de erupţie cutanată recurentă. El afirmă că în ultimele 2-3 luni, a avut mai multe episoade de erupţie cutanată nedureroasă, nepruriginoasă la nivelul extremităţilor inferioare distale. Leziunile sunt descrise ca violet şi ridicate. Istoricul său medical este remarcabil pentru hepatita C - fără antecedente de ciroză - şi neuropatia periferică. Pacientul a fost tratat recent pentru otita medie cu amoxicilină. Nu a luat alte medicamente. Examenul fizic este notabil doar pentru papule multiple roşiatice-violet peste extremităţile inferioare distale (purpură palpabilă). Pielea de dedesubt este hiperpigmentată. Biopsia evidenţiază neutrofile, resturi neutrofile şi depozite de proteine amorfe care implică vasele de sânge mici, în concordanţă cu necroza fibrinoidă.

Întrebări

Care este diagnosticul dermatologic probabil? Care sunt unii posibili factori precipitanţi ai acestei boli la acest pacient?

Care este mecanismul patogenetic de bază prin care se formează leziunile?

Ce caracteristici histologice sunt responsabile pentru apariţia leziunilor ca papulare şi purpurică?

Despre ce simptome suplimentare ar trebui să fie întrebat acest pacient? Ar trebui comandate teste de laborator?

CAZUL 43

O femeie de 30 de ani se prezintă la clinică plângându-se că are „o erupţie cutanată cu mâncărime peste tot". Ea a observat că picioarele ei au devenit roşii, mâncărime şi vezicule la aproximativ 2 zile după ce a făcut drumeţii într-o zonă dens împădurită. Ea spune că zgârierea a rupt veziculele, iar după aceea erupţia s-a agravat şi s-a extins peste tot. Ea este convinsă că erupţia nu putea fi iedera otrăvitoare pentru că o dată înainte a fost expusă la acea plantă şi nu a dezvoltat o erupţie. La examinare, există vezicule eritematoase şi bule în

dungi liniare pe ambele picioare. Unele zone sunt plângătoare, cu o crustă gălbuie. Există plăci eritematoase prost definite împânzite cu papulovezicule pe trunchi şi braţe.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Ce caracteristică la examenul fizic este semnul cardinal?

Ce a făcut erupţia să se răspândească?

Cum îi explicaţi pacientului diagnosticul în lumina faptului că nu a dezvoltat o erupţie cutanată după expunerea cunoscută la iedera otrăvitoare în trecut? De ce nu a apărut erupţia până la 2 zile după expunerea aparentă?

CAZUL 44

O femeie de 45 de ani se prezintă la clinică cu o erupţie cutanată pe picioare timp de 2 luni. Ea notează că erupţia a început la scurt timp după ce şi-a îngrijit nepoata, care avea „faringite streptococi". Iniţial, ea însăşi a avut o durere în gât, dar a încetat să mai doară după ce a luat 2 zile de antibiotice rămase de la o reţetă anterioară. La examinare, pe picioarele inferioare anterioare, ea are mai mulţi noduli eritematoşi împrăştiaţi prost definiţi, care sunt sensibili la palpare.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Care este cauza probabilă? Ce ar putea explica de ce erupţia a persistat?

Care sunt alte cauze comune ale acestei afecţiuni?

Care este mecanismul fiziopatologic al formării leziunilor cutanate?

Care sunt constatările histopatologice ale acestei boli?

CAZUL 45

Un bărbat afro-american în vârstă de 52 de ani se prezintă la clinică cu o erupţie cutanată care se agravează de câteva luni. Revizuirea sistemelor este notabilă pentru o tuse cronică. Examinarea dezvăluie mai multe papule roşii-maronii, pe bază de derm, pe trunchi, braţe şi faţă. Mai multe leziuni sunt grupate în apropierea narinei. Examenul este de altfel neremarcabil.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Ce informaţii sunt necesare pentru a confirma diagnosticul?

Ce sistem de organe (pe lângă piele) este expus riscului de implicare a bolii pe baza examenului clinic?

Care sunt caracteristicile histopatologice ale acestei boli?

Cum se prezintă clinic boala?

CAZUL 46

O fată de 15 ani se prezintă la clinică plângându-se de „coşuri” timp de 6 luni. Ea a folosit o spălare de faţă fără prescripţie medicală de patru ori pe zi pentru a menţine uleiul şi murdăria, dar nu a ajutat. Examenul evidenţiază câteva zeci de papule şi pustule eritematoase peste frunte şi faţă centrală, cu comedoane împrăştiate, deschise şi închise. Un diagnostic de acnee inflamatorie moderată este întreţinut.

Întrebări

De ce practica meticuloasă de curăţare a acestei paciente nu a ajutat starea ei? Ce sfat i-ai da cu privire la curăţarea feţei?

Care este ciclul de viaţă al unei papule inflamatorii de acnee?

Care sunt câteva categorii generale de tratament pentru acnee şi ce componentă a dezvoltării leziunilor se adresează fiecare?

CAZUL 47

Un băiat de 12 ani este adus la cabinetul medicului pediatru pentru evaluarea urticariei. Nu are antecedente medicale semnificative şi niciun istoric de alergii. Tocmai s-a alăturat echipei de cross-country de la gimnaziu şi a observat că îi face urticarie la aproximativ 10 minute la fiecare cursă de antrenament. Stupii sunt foarte mâncărimi, pete neregulate pe picioare şi trunchi, de aproximativ 10-20 cm, şi persistă aproximativ 30 de minute. Nu simte umflarea buzelor sau a orofaringelui şi neagă orice respiraţie şuierătoare sau dificultăţi de respiraţie. Examenul fizic este normal, fără leziuni ale pielii sau umflături bucale în acel moment, iar plămânii îi sunt curaţi. Are dermatografie uşoară, cu roci care se formează pe spate după ce a mângâiat cu un depresor de limbă.

Întrebări

Care este cauza probabilă a urticariei pacientului?

Care este mecanismul celular al urticariei?

Ce complicaţie mai gravă este adesea asociată cu urticaria?

REFERINŢE

General

Ackerman AB şi colab. Vieţile leziunilor: cronologie în dermatopatologie. Masson, 1984.

Bolognia JL et al, eds. Dermatologie, ed. a IV-a. Elsevier, 2017.

James WD şi colab. Bolile lui Andrews ale pielii: dermatologie clinică, ed. a 12-a. Elsevier, 2015.

Wolff K şi colab., eds. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 8-a. McGraw-Hill, 2017.

Psoriazis

Boehncke WH şi colab. Psoriazis. Lancet. 5 septembrie 2015;386(9997):983-94. [PMID: 26025581]

Fitch E şi colab. Fiziopatologia psoriazisului: progrese recente ale citokinelor IL-23 şi Th17. Curr Rheumatol Rep. 2007 Dec;9(6):461-7. [PMID: 18177599]

Hawkes JE şi colab. MicroARN în psoriazis. J Invest Dermatol. Februarie 2016;136(2):365-71. [PMID: 26802234]

Lynde CW şi colab. Interleukina 17A: spre o nouă înţelegere a patogenezei psoriazisului. J Am Acad Dermatol. 2014 iulie;71(1):141-50. [PMID: 24655820]

Meier M şi colab. Spectrul clinic şi severitatea psoriazisului. Curr Probl Dermatol. 2009;38:1-20. [PMID: 19710547]

Tonel G şi colab. De vârf: un rol funcţional critic pentru IL-23 în psoriazis. J Immunol. 2010 noiembrie 15:185(10):5688-91. [PMID: 20956338]

Lichenul plan

Cheng S şi colab. Intervenţii pentru lichenul plan eroziv care afectează mucoasa. Cochrane Database Syst Rev. 2012 15 februarie;2:CD008092. [PMID: 22336835]

Kurago ZB. Etiologia şi patogeneza lichenului plan oral: o prezentare generală. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 iulie;122(1):72-80. [PMID: 27260276]

Lage D şi colab. Lichenul plan şi erupţia indusă de medicamente lichenoide: un studiu histologic şi imunohistochimic. Int J Dermatol. 2012 Oct;51(10):1199-205. [PMID: 22416968]

Le Cleach L şi colab. Practica clinica. Lichen plan. N Engl J Med. 23 februarie 2012;366(8):723-32. [PMID: 22356325]

Ma H şi colab. MicroARN-uri în lichenul plan oral şi potenţiala patogeneză miARN-mARN cu citokine esenţiale: o revizuire. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Aug;122(2):164-73. [PMID:

27282956]

Wang H şi colab. Rolul subsetului CD4(+) T helper distinct în patogenia lichenului plan oral. J Oral Pathol

Med. 2016 iulie;45(6):385-93. [PMID: 26693958]

Eritem multiform

Abe R. Necroliza epidermică toxică şi sindromul Stevens-Johnson: implicarea ligandului Fas solubil în patomecanismele acestor boli. J Dermatol Sci. 2008 Dec;52(3):151-9. [PMID: 18657400]

Dodiuk-Gad RP şi colab. Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică: o actualizare. Am J Clin Dermatol. 2015 Dec;16(6):475-93. [PMID: 26481651]

Hoetzenecker W şi colab. Erupţii cutanate adverse medicamentoase: înţelegere actuală. Semin Imunopatol. 2016 ian;38(1):75-86. [PMID: 26553194]

Sokumbi O şi colab. Caracteristicile clinice, diagnosticul şi tratamentul eritemului multiform: o revizuire pentru dermatologul practicant. Int J Dermatol. 2012 Aug;51(8):889-902. [PMID: 22788803]

Wetter DA şi colab. Eritem multiform recurent: caracteristici clinice, asociaţii etiologice şi tratament într-o serie de 48 de pacienţi la Clinica Mayo, 2000 până în 2007. J Am Acad Dermatol. 2010 ianuarie;62(1):45-53. [PMID: 19665257]

White KD şi colab. Modele în evoluţie ale imunopatogenezei alergiei la medicamente mediate de celulele T: rolul gazdei, agenţilor patogeni şi răspunsul la medicamente. J Allergy Clin Immunol. 2015 Aug;136(2):219-34. [PMID: 26254049]

Pemfigoid bulos

Feng S şi colab. Nivelurile serice de autoanticorpi la BP180 se corelează cu activitatea bolii la pacienţii cu pemfigoid bulos. Int J Dermatol. 2008 Mar;47(3):225-8. [PMID: 18289320]

Goletz S şi colab. Pemfigoid anti-p200. J Am Acad Dermatol. 2014 iulie;71(1):185-91. [PMID: 24767733]

Kershenovich R şi colab. Diagnosticul şi clasificarea pemfigusului şi pemfigoidului bulos. Autoimmun Rev. 2014 Apr-Mai;13(4-5):477-81. [PMID: 24424192]

Nishie W. Actualizare privind patogeneza pemfigoidului bulos: o boală de vezicule mediată de autoanticorpi care vizează colagenul XVII. J Dermatol Sci. 2014 Mar;73(3):179-86. [PMID: 24434029]

van Beek N şi colab. Mecanisme mediate de IgE în pemfigoid bulos şi alte boli buloase autoimune. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(3):267-77. [PMID: 26588556]

Vasculita leucocitoclastică

Grau RG. Vasculita indusă de medicamente: noi perspective şi o serie de suspecţi în schimbare. Curr Rheumatol Rep. 2015 Dec;17(12):71. [PMID: 26503355]

Micheletti RG şi colab. Vasculita vaselor mici a pielii. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(1):21-32. [PMID: 25399937]

Dermatită alergică de contact

de Groot AC. Alergeni noi de contact: 2008 până în 2015. Dermatită. 2015 sept-oct;26(5):199-215. [PMID:26367204]

Friedmann PS şi colab. Factori genetici în susceptibilitatea la sensibilitatea de contact. Dermatita de contact. 2015 mai;72(5):263-74. [PMID: 25711366]

Fyhrquist N şi colab. Noi descoperiri în dermatita alergică de contact. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2014 Oct;14(5):430-5. [PMID: 25054832]

Martin SF. Mecanisme imunologice în dermatita alergică de contact. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2015 Apr;15(2):124-30. [PMID: 25611878]

McFadden JP şi colab. De ce există dermatita alergică de contact? Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):692-9. [PMID: 23383741]

Mowad CM şi colab. Dermatita alergică de contact: diagnosticul şi evaluarea pacientului. J Am Acad Dermatol. 2016 iunie;74(6):1029-40. [PMID: 27185421]

Peng W şi colab. Patogenia dermatitei atopice. Clin Exp Alergie. 2015 Mar;45(3):566-74. [PMID: 25610977]

Eritem nodos

Blake T şi colab. Eritem nodos - o revizuire a unei paniculite mai puţin frecvente. Dermatol Online J. 2014 Apr 16;20(4):22376. [PMID: 24746312]

Kisacik B şi colab. Experienţe multiclinice în eritem nodos: clinici de reumatologie versus clinici de dermatologie şi boli infecţioase. Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):315-8. [PMID: 22441968]

Papagrigoraki A şi colab. Eritem nodos: factori etiologici şi recăderi într-un studiu de cohortă retrospectiv. Eur J Dermatol. 2010 noiembrie-dec;20(6):773-7. [PMID: 21030339]

Thrash B şi colab. Manifestări cutanate ale bolii gastrointestinale: partea II. J Am Acad Dermatol. 2013 Feb;68(2):211.e1-33. [PMID: 23317981]

Sarcoidoza cutanată

Sanchez M şi colab. Sarcoidoza. Dermatol Clin. 2015 iulie;33(3):389-416. [PMID: 26143421]

Wanat KA şi colab. O abordare practică a sarcoidozei cutanate. Am J Clin Dermatol. 2014 Aug;15(4):283- 97. [PMID: 24820822]

Wanat KA şi colab. Sarcoidoza cutanată. Clin Chest Med. 2015 Dec;36(4):685-702. [PMID: 26593142]

Acnee

Beylot C şi colab. Propionibacterium acnes: o actualizare a rolului său în patogeneza acneei. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):271-8. [PMID: 23905540]

Gollnick HP. De la noile descoperiri în patogeneza acneei la noi abordări în tratament. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 iunie;29(Suppl 5):1-7. [PMID: 26059819]

Liu PF şi colab. Propionibacterium acnes în patogeneza şi imunoterapia acneei vulgare. Curr Drug Metab. 2015;16(4):245-54. [PMID: 26264195]

Suh DH şi colab. Ce este nou în fiziopatologia acneei? Br J Dermatol. 2015 Jul;172(Suppl 1):13-9. [PMID: 25645151]

Urticarie

Asero R şi colab. Urticaria cronică: un accent pe patogeneză. F1000Res. 11 iulie 2017;6:1095. [PMID: 28751972]

Fukunaga A şi colab. Urticaria colinergică: epidemiologie, fiziopatologie, nouă categorizare şi management. Clin Auton Res. 2018 Feb;28(1):103-13. [PMID: 28382552]

Hoffman HM şi colab. Identificarea unui locus pe cromozomul 1q44 pentru urticaria rece familială. Am J Hum Genet. 2000 mai;66(5):1693-8. [PMID: 10741953]

LoVerde D şi colab. Angioedem. Crit Care Med. 2017 Apr;45(4):725-35. [PMID: 28291095]

Pattanaik D şi colab. Angioedem pediatric. Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Aug 8;17(9):60. [PMID: 28791569]

Radonjic-Hoesli S et al. Urticarie şi angioedem: o actualizare privind clasificarea şi patogeneza. Clin Rev Allergy Immunol. 2018 Feb;54(1):88-101. [PMID: 28748365]

CAPITOL

9

Boli pulmonare

Thomas H. Sisson, MD, Dru Claar, MD, Mark S. Chesnutt, MD,

& Thomas J. Prendergast, MD

Rolul fiziologic principal al plămânilor este de a face oxigenul disponibil ţesuturilor pentru metabolism şi de a elimina principalul produs secundar al acelui metabolism, dioxidul de carbon. Plămânii îndeplinesc această funcţie prin mişcarea aerului inspirat în imediata

apropiere a patului capilar pulmonar pentru a permite schimbul de gaze prin difuzie simplă. Acest lucru se realizează la o sarcină de lucru minimă, este reglat eficient pe o gamă largă de cereri metabolice şi are loc cu o potrivire strânsă a ventilaţiei cu perfuzia pulmonară. Suprafaţa extinsă a sistemului respirator trebuie, de asemenea, protejată de o mare varietate de insulte infecţioase sau nocive ale mediului.

Oamenii posedă un sistem respirator complex şi eficient care satisface aceste cerinţe diverse. Când are loc leziuni ale componentelor sistemului respirator, funcţia integrată a întregului este perturbată. Consecinţele pot fi profunde. Leziunile sau disfuncţia căilor respiratorii duc la boli pulmonare obstructive, inclusiv astm şi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Leziunea parenchimului pulmonar poate produce boli pulmonare restrictive, cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică, sindromul de detresă respiratorie acută şi boala vasculară pulmonară. Pentru a înţelege prezentările clinice ale bolii pulmonare, este necesar mai întâi să înţelegem organizarea anatomică şi funcţională a plămânilor care determină funcţionarea normală.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele două roluri fiziologice principale ale plămânilor?

2. Care sunt cerinţele pentru funcţionarea pulmonară de succes?

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE ALE PLAMANILOR

ANATOMIE

Sistemul respirator matur este alcătuit din plămâni viscerali acoperiţi de pleura, cuprinsi de peretele toracic şi de diafragmă, acesta din urmă servind în condiţii normale ca muşchi principal al burdufului pentru ventilaţie. Plămânii sunt împărţiţi în lobi, fiecare delimitat de pleura viscerală intervenită. Fiecare plămân posedă un lob superior şi inferior; lobul mijlociu şi lingula sunt al treilea lobi din plămânul drept şi, respectiv, din stânga. La expirarea finală, cea mai mare parte a volumului plămânilor este aer (Tabelul 9-1), în timp ce aproape jumătate din masa plămânilor este reprezentată de volumul de sânge. Este o dovadă a structurii delicate a regiunii de schimb de gaz a plămânilor că ţesutul alveolar are o greutate totală de numai 250 g, dar o suprafaţă totală de 75 m2.

TABELUL 9—1 Componentele unui plămân uman normal.

Reproduce, cu permisiunea, din A! fi nouă KH. Anatomia plămânilor. În: Broaddus C et al. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, a 6-a ed. Elsevier Saunders, 2016. Copyright © Saunders/Etsevier.

Fibrele de ţesut conjunctiv şi surfactantul servesc la menţinerea integrităţii anatomice a acestei suprafeţe mari şi complexe. Fibrele ţesutului conjunctiv sunt structuri de colagen şi elastice foarte organizate care iradiază în interstiţiu. Aceste fibre împart segmente,

investesc căile respiratorii şi vasele şi susţin pereţii alveolari cu o reţea fibroasă delicată, elastică. Suportul elastic multidirecţional oferit de această reţea permite plămânului, de la alveole până la căile respiratorii conducătoare, să se susţină şi să păstreze permeabilitatea căilor respiratorii în ciuda modificărilor mari de volum.

Surfactantul este un material complex produs de celulele alveolare de tip II; este compus din multiple fosfolipide şi proteine specifice asociate. Funcţia fiziologică a unui subset de lipoproteine surfactante este de a spori stabilitatea anatomică a alveolelor. Prezenţa surfactantului care acoperă suprafaţa epitelială alveolară reduce tensiunea superficială, permiţând expansiunea alveolelor cu o presiune de dilatare transpulmonară mai mică de 5 cm H2O. În absenţa acestui strat activ de suprafaţă, creşterea tensiunii superficiale asociată cu o reducere a volumului alveolar în timpul expiraţiei ar duce la colapsul alveolelor. Presiunea de dilatare necesară pentru a re-expand aceste alveole prăbuşite ar fi mai mare decât ar putea produce efortul ventilator normal.

Căi respiratorii şi anatomie epitelială

O diviziune anatomică ulterioară a plămânilor se bazează în principal pe separarea arborelui traheobronşic în căile aeriene conducătoare, care asigură mişcarea aerului din mediul extern către zonele de schimb de gaze şi unităţi respiratorii terminale, sau acini, căile respiratorii şi structurile alveolare asociate care participă direct la schimbul de gaze (Figura 9-1). Căile aeriene conducătoare proximale sunt căptuşite cu celule epiteliale columnare pseudostratificate ciliate, sunt susţinute de un schelet cartilaginos în pereţii lor şi conţin glande secretoare în peretele epitelial. Epiteliul ciliat are o orientare uniformă a cililor care bat la unison spre faringe. Această acţiune ciliară, împreună cu stratul de mucus produs de glandele secretoare mucoase submucoase, oferă un mecanism pentru transportul continuu al materialului contaminant sau în exces din plămâni. Muşchiul neted al căilor respiratorii circumferenţiale este de asemenea prezent, dar, ca şi în cazul glandelor secretoare, este redus şi apoi pierdut pe măsură ce căile respiratorii se ramifică mai departe în plămân şi se diminuează în calibrul. Cele mai mici căi aeriene conducătoare sunt bronhiolele nerespiratorii. Acestea se caracterizează printr-o pierdere a muşchiului neted şi a cartilajului, dar o reţinere a unui epiteliu cuboidal care poate fi ciliat şi nu este un loc de schimb de gaze. Lobii plămânului sunt împărţiţi în lobuli mai puţin distincti, definiţi ca colecţii de unităţi respiratorii terminale delimitate incomplet de septuri de ţesut conjunctiv. Unităţile respiratorii terminale sunt unitatea fiziologică şi anatomică finală a plămânului, cu pereţi de celule epiteliale alveolare subţiri care asigură schimbul de gaze cu reţeaua alveolo-capilară.

FIGURA 9-1 Subdiviziunea căilor aeriene conducătoare şi a unităţilor respiratorii terminale. Această ilustraţie schematică demonstrează subdiviziunile atât ale căilor aeriene conducătoare, cât şi ale căilor respiratorii. Ramificarea succesivă produce generaţii tot mai mari de căi respiratorii, începând cu traheea. Reţineţi că segmentele

plămânului care schimbă gaze sunt întâlnite numai după o ramificare extinsă, cu o scădere concomitentă a calibrului căilor respiratorii şi o creştere a suprafeţei totale a secţiunii transversale (vezi figurile 9-2 şi 9-3). (Redesenat, cu permisiune, din Weibel ER. Morfhometry of the Human Lung. Academic Press, 2013.)

Principalul loc de rezistenţă la fluxul de aer în plămâni este în bronhiile de dimensiuni medii (Figura 9-2). Acest lucru pare contraintuitiv deoarece ne-am aştepta ca căile respiratorii de calibru mai mic să fie locul principal de rezistenţă, dar ramificarea repetitivă a căilor respiratorii mici duce la o creştere profundă a ariei secţiunii transversale care nu contribuie semnificativ la rezistenţa căilor respiratorii la indivizii sănătoşi (Figura 9-3). În condiţii patologice, cum ar fi astmul, în care bronhiile şi bronhiolele mai mici se îngustează, rezistenţa căilor respiratorii poate creşte dramatic.

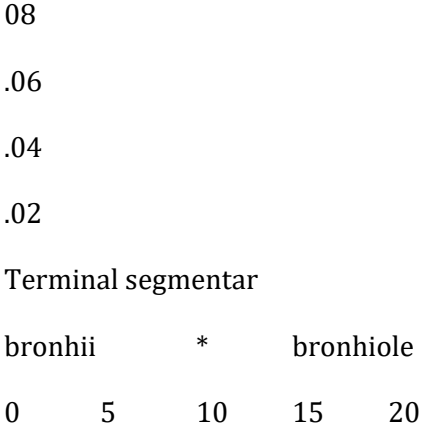

FIGURA 9-2 Locaţia locului principal de rezistenţă la fluxul de aer. Căile respiratorii din a doua până la a cincea generaţie includ bronhiile segmentare şi bronhiolele mai mari. Ele prezintă cea mai mare rezistenţă la fluxul de aer la indivizii normali. Căile respiratorii mai mici contribuie relativ puţin în ciuda calibrului lor mai mic din cauza numărului enorm dispus în paralel. Comparaţi cu Figura 9-3. (Adaptat, cu permisiunea lui Elsevier, din Pedley TJ et al. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronhial airways. Respir Physiol. 1970;9(3):387.)

500

400 -

300 -

200 -

Zona de conducere

100 -

Respirator

Termina!
bronhiole

0 5 10 15 20 23

Generarea căilor respiratorii

FIGURA 9—3 Generarea căilor respiratorii şi suprafaţa totală a secţiunii transversale a căilor respiratorii. Observaţi creşterea extrem de rapidă a ariei secţiunii transversale totale în zona respiratorie (comparaţi cu Figura 9-1) şi scăderea rezistenţei ca urmare a creşterii ariei secţiunii transversale (comparaţi cu Figura 9-2). Ca urmare, viteza de avans a gazului în timpul inspiraţiei devine foarte scăzută la

nivelul bronhiolelor respiratorii, iar difuzia gazului devine modul principal de ventilaţie. (Redesenat, cu permisiune, din West JB et al. West's Respiratory Physiology: The Essentials, a 10-a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.)

Arterele pulmonare se găsesc în strânsă asociere cu arborele bronşic ramificat din plămâni (Figura 9-4). Atât fluxul sanguin arterial, cât şi fluxul de aer bronşic sunt reglate activ prin schimbarea calibrului vaselor sau căilor respiratorii. Relaţia anatomică dintre artere şi bronhii oferă un cadru ideal pentru potrivirea continuă a ventilaţiei şi perfuziei la diferite segmente pulmonare.

FIGURA 9—4 Anatomia căilor respiratorii, vasculare şi limfatice ale plămânului. Această diagramă schematică demonstrează relaţiile anatomice generale ale căilor respiratorii şi unităţilor respiratorii terminale cu sistemele vasculare şi limfatice ale plămânului. Punctele importante sunt următoarele: (1) Sistemul arterial pulmonar se desfăşoară adiacent arborelui bronşic, în timp ce venele pulmonare drenante se găsesc la distanţă de căile respiratorii; (2) alimentarea cu sânge a peretelui bronşic este asigurată de arterele bronşice, ramuri de origine arterială sistemică; (3) limfaticele se găsesc adiacente atât sistemului arterial cât şi venos şi sunt foarte abundente în plămân; şi (4) limfaticele se găsesc până la distanţă până la bronhiolele respiratorii terminale, dar nu pătrund până la peretele alveolar. (A, alveola; AD, duct alveolar; RB, bronhiola respiratorie; TB, bronhiola terminală.) (Redesenat, cu permisiune, din Staub NC. Fiziologia edemului pulmonar. Hum Pathol. 1970;1:419. Copyright © Elsevier.)

Anatomie vasculară şi limfatică

Sistemul vascular pulmonar include două circuite distincte care distribuie sângele prin plămâni: circulaţia pulmonară şi bronşică. Ventriculul drept pompează întreaga sa ieşire de sânge venos mixt prin arterele pulmonare către capilarele alveolare. Arterele pulmonare şi arteriolele sunt vase investite de muşchi netezi situate adiacent bronhiilor în cadrul fasciculului bronhovascular pulmonar. Arteriolele pulmonare sunt foarte sensibile la PO_2 alveolară, cu un răspuns vasoconstrictor proeminent la hipoxie. Vasoconstricţia pulmonară hipoxică permite potrivirea perfuziei alveolare cu ventilaţia (vezi mai jos). Venele pulmonare iau naştere din capilarele alveolare pentru a forma vase care traversează septurile intralobulare pentru a returna sângele oxigenat în atriul stâng.

Arterele bronşice care ies din aortă şi arterele intercostale furnizează sânge oxigenat la presiuni sistemice către aproape toate structurile intrapulmonare proximale de bronhiolele terminale, inclusiv arborele bronşic, structurile hilare, arterele şi venele pulmonare, sistemul nervos pulmonar şi limfaticele, septurile de ţesut conjunctiv şi pleura viscerală. Majoritatea tumorilor pulmonare îşi primesc alimentarea cu sânge din circulaţia bronşică. Există anastomoze bronhopulmonare abundente la nivel arteriolar şi capilar care sunt

tăcute în sănătate, dar care se pot mări în boală pentru a contribui la hemoptizie. Drenajul circulaţiei bronşice are loc atât în atriul drept prin vena azygos, cât şi în atriul stâng prin venele pulmonare. Acesta din urmă reprezintă un şunt anatomic de sânge deoxigenat, reprezentând de obicei mai puţin de 5% din debitul cardiac.

Limfaticele pulmonare apar în spaţiile de ţesut conjunctiv de sub pleura viscerală şi în plexurile profunde de la joncţiunea bronhiolelor terminale şi alveolelor. Limfaticele nu intră în spaţiul peri-interstiţial alveolar (vezi Figura 94). Ca urmare, lichidul din interstiţiul alveolar trebuie să se deplaseze în regiunea bronhiolelor terminale pentru a avea acces la limfaticele drenante. Canalele limfatice se deplasează în principal în teaca peribronhovasculară înapoi la ganglionii limfatici hilari şi mediastinali înainte de a intra în ductul toracic stâng sau ductul limfatic drept. Drenajul limfatic al spaţiului pleural are loc prin plexuri care investesc pleura parietală costală, diafragmatică şi mediastinală care sunt separate anatomic de limfaticele pulmonare.

Sistemul nervos pulmonar

Plămânii sunt bogat inervaţi cu fibre neuronale din sistemele parasimpatice (vagale), simpatice şi aşa-numitele sisteme nonadrenergice, noncolinergice (NANC). Fibrele eferente includ următoarele: (1) fibre parasimpatice, cu eferente colinergice muscarinici care mediază bronhoconstricţia, vasodilataţia pulmonară şi secreţia glandei mucoase; (2) fibre simpatice, a căror stimulare produce relaxarea muşchilor netezi bronşici, vasoconstricţie pulmonară şi inhibarea activităţii glandelor secretoare; şi (3) sistemul NANC, cu mai mulţi transmiţători implicaţi, inclusiv adenozin trifosfat (ATP), oxid nitric (NO) şi neurotransmiţători peptidici, cum ar fi substanţa P şi peptida intestinală vasoactivă (VIP). Sistemul NANC participă la evenimente inhibitoare, inclusiv bronhodilataţie, şi poate funcţiona ca echilibru reciproc predominant pentru sistemul colinergic excitator.

Aferentele pulmonare constau în principal din fibrele senzoriale vagale. Acestea includ următoarele:

Fibre din receptorii de întindere bronhopulmonari, localizaţi în trahee şi bronhii proximale. Stimularea acestor fibre prin umflarea plămânilor are ca rezultat bronhodilataţie şi o creştere a frecvenţei cardiace.

Fibre de la receptorii iritanţi, găsite şi în căile respiratorii proximale. Stimularea acestor fibre de către diverşi stimuli nespecifici provoacă răspunsuri eferente, inclusiv tuse, bronhoconstricţie şi secreţie de mucus.

Fibre C, sau fibre de la receptorii juxtacapilari (J), care sunt fibre nemielinice care se termină în parenchim pulmonar şi pereţi bronşici şi răspund la stimuli mecanici şi chimici. Răspunsurile reflexe asociate cu stimularea fibrei C includ un model rapid de respiraţie superficială, secreţie de mucus, tuse şi încetinirea ritmului cardiac odată cu inspiraţia.

Structura şi funcţia imună

Dintre toate organele corpului, plămânii au o expunere unică la insultele mediului. Ventilaţia fără efort la un adult totalizează aproximativ 7500 L de aer pe zi, o cantitate crescută substanţial cu activitatea. Această expunere la un mediu deschis, nesteril impune un risc continuu de insulte toxice, infecţioase şi inflamatorii. În plus, circulaţia pulmonară conţine singurul pat capilar prin care trebuie să curgă întreg volumul sanguin circulant în fiecare ciclu cardiac. În consecinţă, plămânul este o sită vasculară obligatorie şi funcţionează ca un loc principal de apărare împotriva răspândirii hematogene a infecţiei şi a altor influenţe nocive. Protejarea plămânilor de leziunile de mediu şi infecţioase implică un set de răspunsuri complexe capabile să ofere apărare în timp util şi cu succes împotriva atacurilor prin căile respiratorii sau patul vascular. După cum se subliniază în Tabelul 9-2, este convenabil, în scopul discuţiilor, să se separe aceste răspunsuri în două categorii majore - protecţii fizice şi chimice nespecifice şi structuri şi acţiuni imune specifice - toate funcţionând pentru a preveni leziunile sau invazia microbiană a zonei epiteliale şi vasculare foarte mari a plămânului.

TABELUL 9—2 Apărarea pulmonară.

Apărări nespecifice

Clearance

Tuse

Scara rulantă mucociliară

Secretii

traheobronşic {mucus)

Alveolar (surfactant)

Componentele celulare (inclusiv lizozima, complementul, proteinele surfactante, defensine)

Apărarea celulară

nefagocitară

Epiteliul conducător al căilor aeriene

Epiteliul respirator terminal

fagocitară

Fagocite din sânge (monocite)

Fagocite tisulare (macrofage alveolare)

Apărare biochimică

Inhibitori de proteinază (^-inhibitor de protează, inhibitor de leucoprotează secretorie)

Antioxidanți (de exemplu, transferină, lactoferină, glutation, albumină)

Apărări imunologice specifice

Mediat de anticorpi (răspunsuri imunologice dependente de limfocitele B)

Imunoglobulina secretorie (IgA)

Imunoglobulinele serice

Prezentarea antigenului la limfocite

Macrofage și monocite

Celulele dendritice

Celulele epiteliale

Răspunsuri imunologice mediate celular (dependente de limfocitele T).

Mediat de citokine

Citotoxicitate celulară directă

Răspunsurile imune celulare nonlimfocitare

Dependent de mastocite

dependent de eozinofile

VOLUME PLAMANE, CAPACITĂȚI ȘI SPIROGRAMA NORMALĂ

Volumul de gaz din plămâni este împărțit în volume și capacități, așa cum se arată în barele din stânga figurii de mai jos. Volumele pulmonare sunt primare: nu se suprapun. Volumul curent (VT) este cantitatea de gaz inhalată și expirată cu fiecare respirație în repaus. Un volum curent normal la o persoană de 70 kg este de aproximativ 350-400 ml. Volumul rezidual (RV) este cantitatea de gaz rămasă în plămâni la sfârșitul unei expirații maxime. Capacitățile pulmonare sunt compuse din două sau mai multe volume pulmonare. Capacitatea vitală (VC) este cantitatea totală de gaz care poate fi expirată după o inhalare maximă. Capacitatea vitală și volumul rezidual constituie împreună capacitatea pulmonară totală (TLC) sau cantitatea totală de gaz din plămâni la sfârșitul unei inhalări maxime. Capacitatea reziduală funcțională (FRC) este cantitatea de gaz din plămâni la sfârșitul unei respirații de repaus. (VRE, volumul de rezervă expirator; IC, capacitatea inspiratorie; IRV, volumul de rezervă inspirator.)

Spirograma din dreapta în figură este desenată în timp real. Prima respirație de maree afișată durează 5 secunde, indicând o frecvență respiratorie de 12 respirații/min. Manevra

capacităţii vitale forţate (FVC) începe cu o inhalare de la FRC la TLC (care durează aproximativ 1 secundă) urmată de o expiraţie forţată de la TLC la RV (care durează aproximativ 5 secunde). Cantitatea de gaz expirată în prima secundă a acestei manevre este volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1). Subiecţii normali expulzează aproximativ 80% din FVC în prima secundă. Raportul dintre VEMS şi FVC (denumit VEMS/FVC sau FEV1%) este diminuat la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă şi crescut la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă.

(Redesenat, cu permisiune, din Staub NC. Basic Respiratory Physiology. Churchill Livingstone, 1991. Copyright © Elsevier.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt rolurile ţesutului conjunctiv şi sistemelor de surfactant în funcţia pulmonară?

Care este rolul acţiunii ciliare a epiteliului respirator?

De ce sunt bronhiile de dimensiuni medii, mai degrabă decât căile respiratorii mici, locul principal de rezistenţă la fluxul de aer în plămâni?

Care sunt funcţiile fiziologice ale sistemelor neuronale eferente parasimpatice, simpatice şi NANC ale plămânului?

Care sunt categoriile de receptori senzoriali vagali aferenti?

Care sunt diferitele roluri ale arterelor pulmonare şi bronhice?

Ce mecanism sensibil au arterele pulmonare pentru a potrivi perfuzia alveolară cu ventilaţia?

Care sunt componentele sistemului de apărare nespecific al plămânilor?

Care sunt componentele umorale şi celulare ale sistemului imunitar specific de apărare al plămânilor?

FIZIOLOGIE

În repaus, plămânii iau 4 l/min de aer şi 5 l/min de sânge, îi direcţionează la o distanţă de 0,2 g unul de celălalt şi apoi se întorc pe ambii în bazinele lor respective. Cu efort maxim, debitul poate creşte la 100 L/min de ventilaţie şi 25 L/min de debit cardiac. Plămânii îşi îndeplinesc astfel funcţia fiziologică principală de a face oxigenul disponibil ţesuturilor pentru metabolism şi de a elimina principalul produs secundar al acelui metabolism, dioxidul de carbon. Plămânii îndeplinesc această sarcină în mare măsură fără control

conştient, menţinând în acelaşi timp PaCO2 într-o toleranţă de 5%. Este o faptă magnifică a instalaţiilor sanitare evolutive şi a controlului neurochimic.

Proprietăţi statice: conformitate şi recul elastic

Plămânul îşi menţine parenchimul extrem de subţire pe o suprafaţă enormă prin intermediul unei arhitecturi complexe de susţinere a fibrelor de colagen şi elastină. Din punct de vedere anatomic, precum şi fiziologic şi funcţional, plămânul este un organ elastic.

Plămânii se umflă şi se dezumflă ca răspuns la modificările volumului cuştii toracice semirigide în care sunt suspendaţi. O analogie este umflarea burdufului unui fierar prin tragerea mânerelor în afară, crescând astfel volumul burdufului, scăzând presiunea şi provocând intrarea de aer. Aerul intră în plămâni atunci când presiunea din spaţiul pleural este redusă prin expansiunea peretelui toracic. Volumul de aer care intră în plămâni depinde de modificarea presiunii pleurale şi de complianţa sistemului respirator. Conformitatea este o proprietate elastică intrinsecă care leagă o modificare a volumului cu o schimbare a presiunii. Conformitatea atât a peretelui toracic, cât şi a plămânilor contribuie la complianţa sistemului respirator (Figura 9-5). Conformitatea peretelui toracic nu se modifică semnificativ cu volumul toracic, cel puţin în intervalul fiziologic. Compatibilitatea plămânilor variază invers cu volumul pulmonar. La capacitatea reziduală funcţională (FRC), plămânii sunt în mod normal foarte complianţi, aproximativ 200 mL/cm H2O. Astfel, o reducere de doar 5 cm H2O a presiunii în spaţiul pleural va atrage o respiraţie de 1 L.

-20 -W 0 10 20 30 40

Presiunea statică transorganică (cm H20)

FIGURA 9-5 Interacţiunea proprietăţilor presiune-volum ale plămânilor şi peretelui toracic. Volumul pulmonar în repaus (FRC) reprezintă punctul de echilibru în care recul elastic al plămânului (tendinţa de a se prăbuşi spre interior) şi peretele toracic (tendinţa de a se ridica spre exterior) sunt exact echilibrate. Alte volume pulmonare pot fi, de asemenea, definite prin referire la această diagramă. Capacitatea pulmonară totală (TLC) este punctul în care muşchii inspiratori nu pot genera suficientă forţă pentru a depăşi recul elastic al plămânilor şi al peretelui toracic. Volumul rezidual (RV) este punctul în care muşchii expiratori nu pot genera suficientă forţă pentru a depăşi recul elastic al peretelui toracic. Conformitatea se calculează luând panta acestor relaţii presiune-volum la un anumit volum. Reţineţi că complianţa plămânilor este mai mare la volume pulmonare mici, dar scade considerabil peste două treimi din capacitatea vitală. (Modificat, cu permisiune, de la Staub NC. Basic Respiratory Physiology. Churchill Livingstone, 1991. Copyright © Elsevier.)

Tendinţa unui corp deformabil de a reveni la forma de bază este recul elastic. Recul elastic al peretelui toracic este determinat de forma şi structura cuştii toracice. Reculul elastic pulmonar este determinat de doi factori: elasticitatea ţesuturilor şi forţele necesare pentru a schimba forma interfeţei aer-lichid a alveolei (Figura 9-6). Extinderea plămânilor necesită depăşirea forţelor locale de suprafaţă care sunt direct proporţionale cu tensiunea de suprafaţă alveolară. Tensiunea superficială este o proprietate fizică care reflectă atracţia mai mare dintre moleculele unui lichid decât între moleculele acelui lichid şi gazul adiacent. La interfaţa aer-lichid a plămânului, moleculele de apă de la interfaţă sunt mai puternic atrase unele de altele decât sunt de aerul de deasupra. Acest lucru creează o forţă netă care atrage moleculele de apă împreună în planul interfeţei. Dacă interfaţa este întinsă pe o suprafaţă curbă, acea forţă acţionează pentru a prăbuşi curba. Legea lui Laplace cuantifică această forţă: Presiunea necesară pentru a menţine curba deschisă (în acest caz reprezentată de o sferă) este direct proporţională cu tensiunea superficială de la interfaţă şi invers proporţională cu raza sferei (Figura 9-7).

FIGURA 9-6 Efectul forţelor de suprafaţă asupra complianţei plămânilor: un experiment simplu care demonstrează efectul tensiunii superficiale la interfaţa aer-lichid a plămânilor excizaţi de pisică. Când sunt umflaţi cu soluţie salină, nu există forţe de suprafaţă de depăşit, iar plămânii sunt ambii mai conformanţi şi nu prezintă nicio diferenţă (histereză) între curbele de umflare şi de deflaţie. Când este umflat cu aer, presiunea necesară pentru a dilata plămânul este mai mare la fiecare volum. Diferenţa dintre cele două curbe reprezintă contribuţia forţelor de suprafaţă. Există, de asemenea, o histerezis pronunţată la plămânii umflaţi cu aer, care reflectă surfactantul recrutat în lichidul alveolar în timpul umflarii (săgeata în sus), unde reduce şi mai mult forţele de suprafaţă în timpul dezumflarii (săgeata în jos). (Reprodus, cu permisiune, din Clements JA, Tierney DF. Instabilitatea alveolară asociată cu tensiunea superficială alterată. În: Handbook of Physiology, Respiration. Sect. 3, Vol. II, Chapter 69. Washington, DC: American Physiological Society; 1965:1565-84.)

FIGURA 9-7 Importanţa tensiunii superficiale. Dacă două alveole conectate au aceeaşi tensiune superficială, atunci cu cât raza este mai mică, cu atât presiunea tinde să prăbuşească sfera mai mare. Acest lucru ar putea duce la instabilitate alveolară, cu unităţi mai mici golindu-se în altele mai mari. Cu toate acestea, alveolele nu au aceeaşi tensiune superficială, deoarece forţele de suprafaţă variază în funcţie de suprafaţa ca urmare a prezenţei surfactantului: Concentraţia relativă de surfactant în stratul de suprafaţă al sferei creşte pe măsură ce raza sferei scade, sporind efectul surfactantului la volume pulmonare mici. Acest lucru tinde să contrabalanseze creşterea presiunii necesară pentru a menţine alveolele deschise la un volum pulmonar redus şi adaugă stabilitate alveolelor, care altfel ar putea tinde să se prăbuşească unele în altele. Surfactantul protejează astfel împotriva colapsului

regional al unităţilor pulmonare, o afecţiune cunoscută sub numele de atelectazie, pe lângă celelalte funcţii ale sale. (r, raza alveolei; P, presiunea gazului; T, tensiunea superficială.)

Surfactantul este un amestec de fosfolipide (predominant dipalmitoilfosfatidilcolină [DPPC]) şi proteine specifice de surfactant. Aceste molecule hidrofobe înlocuiesc moleculele de apă de la interfaţa aer-lichid, reducând astfel tensiunea superficială. Această reducere are trei implicaţii fiziologice. În primul rând, reduce presiunea elastică de recul a plămânilor, reducând astfel presiunea necesară pentru a-i umfla. Acest lucru duce la reducerea efortului respirator. În al doilea rând, permite forţelor de suprafaţă să varieze în funcţie de suprafaţa alveolară, promovând astfel stabilitatea alveolară şi protejând împotriva colapsului şi atelectaziei (vezi Figura 9-7). În al treilea rând, limitează reducerea presiunii hidrostatice în interstiţiul pericapilar cauzată de tensiunea superficială. Acest lucru reduce forţele care favorizează transudaţia lichidului şi tendinţa de a acumula edem interstiţial.

Stările patologice pot rezulta din reducerea reculului elastic pulmonar care determină o creştere a complianţei (emfizem), creşterea ţesutului conjunctiv interstiţial care duce la scăderea complianţei (fibroză pulmonară) sau perturbarea surfactantului cu o creştere a forţelor de suprafaţă (sindromul de detresă respiratorie a sugarului [IRDS]) (Figura 9-8).

FIGURA 9-8 Curbele statice presiune-volum expirator la subiecţii normali şi la pacienţii cu emfizem şi fibroză pulmonară. Anormalitatea fiziologică de bază în emfizem este o creştere dramatică a complianţei pulmonare. Astfel de pacienţi au tendinţa de a respira la volume pulmonare foarte mari. Pacienţii cu fibroză pulmonară au plămâni foarte neconformi şi respiră la volume pulmonare scăzute. (Redesenat, cu permisiunea, din Pride NB et al. Lung mechanics in disease. În: Fishman AP, ed. Vol III, Part 2, of Handbook of Physiology.Section 3. Respiratory. American Physiological Society, 1986.)

Proprietăţi dinamice: curgere şi rezistenţă

Umflarea plămânilor trebuie să învingă trei forţe opuse: recul elastic, inclusiv forţele de suprafaţă; inerţia sistemului respirator; şi rezistenţă la fluxul de aer. Deoarece inerţia este neglijabilă, munca de respiraţie poate fi împărţită în muncă pentru a depăşi forţele elastice şi muncă pentru a depăşi rezistenţa la curgere.

Forţele elastice crescute predomină în două tulburări frecvente: fibroza parenchimatoasă difuză şi obezitatea. Reducerea complianţei pulmonare în boala pulmonară fibrotică şi a peretelui toracic şi a complianţei sistemului respirator în obezitate,

creşte munca de respiraţie. Subiecţii obezi se confruntă, de asemenea, cu o rezistenţă crescută la fluxul de aer, în mare parte, dar nu în totalitate, din cauza tendinţei lor de a respira la volume pulmonare mai mici.

Rezistenţa la curgere depinde de natura curgerii. În condiţii de curgere laminară sau raţionalizată, rezistenţa este descrisă de ecuaţia Poiseuille: rezistenţa este direct proporţională cu lungimea căilor respiratorii şi vâscozitatea gazului şi invers proporţională cu puterea a patra a razei. O reducere cu o jumătate a razei căilor respiratorii duce la o creştere de 16 ori a rezistenţei căilor respiratorii. Calibrul căilor respiratorii este, prin urmare, principalul determinant al rezistenţei căilor respiratorii în condiţii de flux laminar. În condiţii de debit turbulent, presiunea de antrenare necesară pentru a atinge un debit dat este proporţională cu pătratul debitului. Debitul turbulent depinde şi de densitatea gazului şi nu de vâscozitatea gazului.

Cea mai mare parte a rezistenţei la respiraţia normală apare în bronhiile de dimensiuni medii şi nu în bronhiolele mai mici (vezi Figura 9-2). Există trei motive principale pentru această constatare contraintuitivă. În primul rând, fluxul de aer în plămânul normal nu este laminar, ci turbulent, cel puţin de la gură la căile respiratorii periferice mici. Astfel, acolo unde debitul este cel mai mare (în bronhiile segmentare şi subsegmentare), rezistenţa depinde în principal de debitele. În al doilea rând, în căile respiratorii periferice mici, unde calibrul căilor respiratorii este principalul determinant al rezistenţei, ramificarea repetitivă creează un număr foarte mare de căi aeriene mici dispuse în paralel. Rezistenţa lor este reciproc aditivă, contribuţia lor la rezistenţa totală a căilor respiratorii este minoră în condiţii normale. În al treilea rând, există o tranziţie la fluxul laminar care se apropie de bronhiolele terminale ca o consecinţă a suprafeţei secţiunii transversale crescute şi a debitelor scăzute (vezi Figura 9-3). În bronhiolele respiratorii şi alveole, fluxul masiv de gaz încetează şi mişcarea gazului are loc prin difuzie.

Rezistenţa căilor respiratorii este determinată de mai mulţi factori. Multe stări de boală afectează tonusul muşchilor netezi bronşici şi provoacă bronhoconstricţie, producând o îngustare anormală a căilor respiratorii. Căile respiratorii pot fi, de asemenea, îngustate prin hipertrofie (bronşită cronică) sau infiltrare (sarcoidoză) a mucoasei căilor respiratorii. Fiziologic, tracţiunea radială a interstiţiului pulmonar susţine căile respiratorii şi creşte calibrul acestora pe măsură ce creşte volumul pulmonar. Dimpotrivă, pe măsură ce volumul plămânilor scade, calibrul căilor respiratorii scade şi rezistenţa la fluxul de aer creşte. Pacienţii cu obstrucţie a fluxului de aer respiră adesea la volume mari pulmonare, deoarece volumele mai mari tind să mărească reculul elastic al plămânilor, să maximizeze calibrul căilor respiratorii şi să minimizeze rezistenţa la flux.

Analiza în termeni de flux laminar şi turbulent presupune că căile respiratorii sunt tuburi rigide. De fapt, sunt foarte compresibile. Compresibilitatea căilor respiratorii stă la baza fenomenului important de curgere independentă de efort; debitul de aer în timpul expiraţiei poate fi crescut cu efort doar până la un anumit punct. Dincolo de acest punct, creşterile suplimentare ale efortului nu cresc debitele. Explicaţia acestui fenomen se bazează pe conceptul de punct de presiune egal. Presiunea pleurală este în general negativă (sub-

atmosferică) în timpul respiraţiei liniştite. Presiunea peribronhiolară, presiunea din jurul căilor aeriene mici, necartilaginoase conducătoare, este strâns legată de presiunea pleurală. Prin urmare, în timpul respiraţiei liniştite, căile respiratorii conducătoare sunt înconjurate de presiune negativă care le ajută să le menţină deschise. Presiunea pleurală şi peribronhiolară devine pozitivă în timpul expiraţiei forţate, supunând căile respiratorii conductoare distensibile la o presiune pozitivă. Punctul de presiune egală apare acolo unde presiunea peribronhiolară înconjurătoare este egală sau depăşeşte presiunea din interiorul căilor respiratorii, determinând compresia dinamică a căilor respiratorii, ceea ce duce la instabilitate şi potenţial colaps al căilor respiratorii (Figura 9-9).

FIGURA 9-9 Conceptul punctului de presiune egală. Pentru ca aerul să curgă printr-un tub, trebuie să existe o diferenţă de presiune între cele două capete. În cazul expiraţiei forţate cu o glotă deschisă, această presiune de antrenare este diferenţa dintre presiunea alveolară (suma presiunii pleurale şi presiunea de recul elastic pulmonar) şi presiunea atmosferică (presupusă a fi zero). Rezistenţa la frecare provoacă o scădere a acestei presiuni de antrenare pe lungimea căilor aeriene conducătoare. La un moment dat, presiunea de antrenare poate fi egală cu presiunea peribronşică din jur; în acest caz, presiunea transmurală netă este zero. Aceasta defineşte punctul de presiune egală. În aval (spre gură) de la punctul de presiune egală, presiunea în afara căilor respiratorii este mai mare decât presiunea de antrenare în interiorul căilor respiratorii. Această presiune negativă netă tinde să prăbuşească

căilor respiratorii, rezultând o compresie dinamică. Cu cât expiră mai puternic, cu atât presiunea din jurul căilor respiratorii pliabile creşte. Fluxul devine independent de efort. (Paiv, presiunea alveolară; Patm, presiunea atmosferică; Pl, presiunea recul elastic pulmonar; Ppl, presiunea pleurală.)

Punctul de presiune egală nu este un loc anatomic, ci un rezultat funcţional care ajută la clarificarea diferitelor mecanisme de obstrucţie a fluxului de aer. Deoarece presiunea de antrenare a fluxului de aer expirator este în principal presiunea de recul elastic pulmonar, o pierdere a elasticităţii pulmonare care reduce presiunea de recul fără a modifica presiunea pleurală sau peribronhiolară va duce la compresie dinamică la volume pulmonare mai mari. Captarea aerului rezultată contribuie la dispneea simptomatică la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă. Pacienţii cu emfizem pierd recul elastic pulmonar şi pot avea fluxul expirator sever afectat chiar şi cu căile respiratorii de calibru normal. Prezenţa bolii căilor respiratorii va creşte scăderea presiunii de conducere de-a lungul căilor respiratorii şi poate genera un punct de presiune egal la volume pulmonare şi mai mari. În schimb, o creştere a presiunii de recul se va opune compresiei dinamice. Pacienţii cu fibroză pulmonară pot avea debite anormal de mari, în ciuda volumelor pulmonare sever reduse.

Lucrarea Respiraţiei

O ventilaţie constantă pe minut poate fi realizată prin mai multe combinaţii de frecvenţă respiratorie şi volum curent. Cele două componente ale muncii de respiraţie — forţele elastice şi rezistenţa la fluxul de aer — sunt afectate în moduri opuse de modificările frecvenţei şi adâncimii respiraţiei. Rezistenţa elastică este redusă la minimum prin respiraţii superficiale frecvente; forţele rezistive sunt reduse la minimum prin mai puţine respiraţii cu volum mare. Figura 9-10 arată cum aceste două componente pot fi însumate pentru a asigura o muncă totală de respiraţie pentru frecvenţe diferite la o ventilaţie fixă de minute. Punctul de referinţă pentru respiraţia bazală este punctul în care munca totală a respiraţiei este minimizată. La oamenii normali, aceasta apare la o frecvenţă de aproximativ 15 respiraţii/min. În diferite boli, acest model este modificat pentru a compensa anomalia fiziologică de bază.

FIGURA 9—10 Minimizarea muncii de respiraţie. Aceste diagrame împart munca totală de respiraţie în acelaşi minut de ventilaţie în componente elastice şi rezistive. În stările de boală care cresc forţele elastice (de exemplu, fibroza pulmonară), munca totală este redusă la minimum prin respiraţie rapidă şi superficială; cu rezistenţă crescută la fluxul de aer (de exemplu, bronşită cronică), munca totală este redusă la minimum prin respiraţie lentă şi profundă. (Redesenat, cu permisiune, din Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology, ed. a 8-a Elsevier, 2016. Copyright © Elsevier.)

Cantitatea de energie necesară pentru menţinerea muşchilor respiratori în timpul respiraţiei liniştite este mică, aproximativ 2% din consumul bazal de oxigen. La pacienţii cu boli pulmonare, cerinţele energetice sunt mai mari în repaus şi cresc dramatic odată cu exerciţiul. Pacienţii cu emfizem s-ar putea să nu-şi poată creşte ventilaţia cu mai mult de un factor de 2, deoarece costul cu oxigen al respiraţiei depăşeşte oxigenul suplimentar pus la dispoziţie organismului.

Transportul oxigenului

Oxigenul este slab solubil în sânge. La o temperatură de 37°C şi o presiune parţială a oxigenului de 100 mm Hg ($PaO_2 = 100$), oxigenul total dizolvat în 100 ml de sânge integral este de aproximativ 0,3 ml. Deoarece consumul bazal de oxigen la omul adult mediu este de aproximativ 250 ml/min, conţinutul de oxigen dizolvat ar fi inadecvat pentru a satisface cerinţele metabolice. În schimb, nevoile mari de oxigen ale organelor interne complexe sunt satisfăcute de o proteină solubilă care leagă oxigenul rapid, reversibil şi cu o capacitate mare de stocare şi anume hemoglobina.

Hemoglobina este un tetramer complex din două lanţuri polipeptidice alfa şi două beta, fiecare dintre ele conţine o grupare hem cu un atom de fier în formă feroasă (Fe^{2+}) în centrul său capabil să lege oxigenul molecular (O_2). Fiecare moleculă de hemoglobină poate lega patru molecule de oxigen. În condiţii fiziologice, 1 g de hemoglobină complet saturată

poate transporta aproximativ 1,34 ml de oxigen. Prin urmare, 100 ml de sânge care conţine 15 g/dL de hemoglobină saturată conţine 20,1 ml de O2, de aproape 70 de ori cantitatea din soluţie. Modul convenţional de a reprezenta oxigenul legat de hemoglobină este saturaţia hemoglobinei (SO2), raportul dintre oxigenul legat de hemoglobină împărţit la capacitatea totală de legare a oxigenului, exprimat de obicei ca procent. Reţineţi că SO2 singur nu determină conţinutul de oxigen. Conţinutul de oxigen din sânge este suma a doi termeni: oxigen dizolvat şi oxigen legat de hemoglobină. Oxigenul dizolvat este o funcţie liniară a presiunii parţiale a oxigenului (PO2) şi a solubilităţii, în timp ce oxigenul legat de hemoglobină este produsul a trei termeni: capacitatea de transport a oxigenului, concentraţia hemoglobinei şi saturaţia hemoglobinei (SO2):

CO2 = (0,003 x PO2) + (1,34 x [Hemoglobină] x SO2)

Această ecuaţie explică de ce conţinutul de oxigen şi livrarea de oxigen tisulară pot fi scăzute în ciuda 100% SO2 dacă concentraţia de hemoglobină este redusă semnificativ.

Datorită chimiei sale fizice, saturaţia hemoglobinei are o relaţie complexă cu presiunea parţială a oxigenului. Interacţiunile dintre cele patru lanţuri polipeptidice din molecula hem cresc afinitatea generală pentru oxigen pe măsură ce fiecare situs de legare a oxigenului este umplut. Dacă graficăm PO2 faţă de SO2 pentru a reprezenta curba de disociere a oxihemoglobinei, vedem că relaţia nu este liniară, ci în formă de S sau sigmoidală (Figura 9-11). Curba este foarte abruptă în intervalul fiziologic, (adică între 10 şi 70 mm Hg PO2). Peste o presiune parţială de 70 mm Hg, curba de disociere a oxihemoglobinei se aplatizează. Această relaţie explică adecvarea hemoglobinei pentru rolul său fiziologic principal: legarea reversibilă de oxigen cu absorbţie în plămâni şi eliberare în ţesuturi. Atât boala, cât şi schimbările de altitudine pot determina o scădere semnificativă a PO2, dar atâta timp cât presiunea parţială rămâne peste 70 mm Hg, va exista o consecinţă minimă asupra saturaţiei cu O2 a hemoglobinei şi, la rândul său, a conţinutului de oxigen. De la 70 la 40 mm Hg, o scădere a PO2 este asociată cu o creştere proporţional mai mare a eliberării de oxigen din hemoglobină, păstrând în acelaşi timp o PO2 terminală capilară relativ ridicată pentru a promova difuzia oxigenului în ţesuturi. Sub 40 mm Hg, mici modificări ale PO2 continuă să elibereze oxigen în ţesuturi, până la niveluri foarte scăzute de PO2 întâlnite în unele paturi capilare.

100 r

FIGURA 9—11 Curba de disociere oxigen-hemoglobină. pH 7,40, temperatura 38°C. (Date de la

Severinghaus JW. Calculator de gaze din sânge. J Appl Physiol. 1966;21:1108.)

Distribuţia de ventilaţie şi perfuzie

Aerul inhalat şi fluxul sanguin arterial pulmonar nu sunt distribuite în mod egal în toate regiunile pulmonare. La indivizii sănătoşi, distribuţia eterogenă se datorează în principal doi factori: efectele gravitaţiei şi geometria fractală a ramificării repetitive a căilor respiratorii şi a vaselor.

Presiunea pleurală variază de la partea superioară până la partea inferioară a plămânului cu aproximativ 0,25 cm H2O/cm. Este mai negativ la vârf şi mai pozitiv la bază. Efectul este deplasat către o distribuţie anteroposterior în poziţie dorsală şi este mult diminuat (deşi nu abolit) la gravitaţia zero. Ventilaţia regională depinde de presiunea pleurală regională (Figura 9-12). O presiune pleurală mai negativă la vârful pulmonar determină o expansiune mai mare a alveolelor apicale. Deoarece complianţa pulmonară este mai mare la volume pulmonare mai mici, ventilaţia este distribuită de preferinţă către lobii inferiori la FRC.

FIGURA 9-12 Distribuţia ventilaţiei la diferite volume pulmonare. Efectul gravitaţiei şi greutatea plămânului fac ca presiunea pleurală să devină mai negativă spre vârful plămânului. Efectul acestei modificări de presiune este de a creşte expansiunea alveolelor apicale. A: Capacitate pulmonară totală. La volumele pulmonare mari, curba de complianţă a plămânului este plată; alveolele sunt aproape în egală măsură extinse deoarece diferenţele de presiune provoacă mici modificări ale volumului pulmonar. B: Capacitate reziduală funcţională. În timpul respiraţiei liniştite, lobii inferiori se află pe partea abruptă a curbei presiune-volum. Această complianţă crescută la volume mai mici este motivul pentru care ventilaţia la FRC este distribuită de preferinţă către lobii inferiori. C: Volumul rezidual.

Sub capacitatea reziduală funcţională (FRC), pot exista unităţi pulmonare dependente care sunt expuse la presiuni pleurale pozitive. Aceste unităţi se pot prăbuşi, ducând la zone ale plămânilor care sunt perfuzate, dar nu sunt ventilate. (Retipărit, cu permisiunea, de la Hinshaw HC et al. Diseases of the Chest, a 4-a ed. WB Saunders, 1979. Copyright © Elsevier.)

Fluxul sanguin pulmonar este un sistem de joasă presiune care funcţionează într-un câmp gravitaţional pe 30 de centimetri verticali. În poziţie verticală, există o creştere aproape liniară a fluxului de sânge din partea de sus spre partea de jos a plămânului. Cu toate acestea, în cadrul oricărui plan orizontal (izogravitaţional), există o eterogenitate semnificativă a fluxului sanguin din cauza geometriei fractale a ramificării repetitive a vaselor, rezultând o rezistenţă eterogenă. Figura 9-13 ilustrează detaliile acestei distribuţii.

FIGURA 9-13 Efectul modificării presiunii hidrostatice asupra distribuţiei fluxului sanguin pulmonar. Fluxul sanguin capilar în diferite regiuni ale plămânului este guvernat de trei presiuni: presiunea arterială pulmonară, presiunea venoasă pulmonară şi presiunea alveolară. Presiunea arterială pulmonară trebuie să fie mai mare decât presiunea venoasă pulmonară pentru a menţine perfuzia înainte; există, prin urmare, trei aranjamente potenţiale ale acestor variabile. Zona 1: Palv > Part >

Pven. Nu există perfuzie capilară în zonele în care presiunea alveolară este mai mare decât presiunea de perfuzie capilară. Deoarece presiunea alveolară este în mod normal zero, aceasta se întâmplă numai acolo unde presiunea arterială pulmonară medie este mai mică decât distanţa verticală de la artera pulmonară. Zona 2: Part > Palv > Pven. Presiunea arterială pulmonară depăşeşte presiunea alveolară, dar presiunea alveolară depăşeşte presiunea venoasă pulmonară. Presiunea de antrenare de-a lungul capilarului este disipată prin rezistenţa la curgere până când presiunea transmurală este negativă şi apare compresia. Această zonă de colaps reglează apoi fluxul, care este intermitent şi dependent de presiunile venoase pulmonare fluctuante. Zona 3: Part > Pven > Palv. Debitul este independent de presiunea alveolară deoarece este pulmonară

presiunea venoasă depăşeşte presiunea atmosferică. Zona 4: Zona de compresie extra-alveolară. În regiunile pulmonare dependente, presiunea interstiţială pulmonară poate depăşi presiunea arterială pulmonară. În acest caz, fluxul capilar este determinat de compresia vaselor extra-alveolare. Partea dreaptă a diagramei arată o distribuţie aproape continuă a fluxului de sânge din partea superioară a plămânului în partea de jos, demonstrând că în plămânul normal nu există zone distincte. Plămânul uman normal la FRC se întinde pe 30 de centimetri verticali, jumătate din care distanţă este deasupra arterei pulmonare şi a atriului stâng, iar presiunile arteriale pulmonare reprezentative sunt de 33/11 cm H2O cu o medie de 19 cm H2O. Prin urmare, nu există nicio zonă fiziologică 1 la oamenii în poziţie verticală, cu excepţia, poate, în diastola târzie. Presiunea atrială stângă este în medie de 11 cm H2O şi este suficientă pentru a crea condiţii în zona 3 la două treimi din distanţa de la inimă la apex. Cu toate acestea, la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă sau la pacienţii cu boală a căilor respiratorii care creează unităţi pulmonare care nu se golesc în timpul ciclului respirator normal, presiunea alveolară nu mai este atmosferică. În condiţii de presiune finală de expirare pozitivă (PEEP), Palv poate fi de până la 15-20 cm H2O. Acest lucru poate schimba întreaga distribuţie a fluxului sanguin pulmonar. (Adaptat şi retipărit, cu permisiunea, de la Hughes JM et al. Efectul volumului pulmonar asupra distribuţiei fluxului sanguin pulmonar la om. Respir Physiol. 1968;4(1):58-72. Copyright © Elsevier.)

Un factor suplimentar care reglează fluxul sanguin este vasoconstricţia pulmonară hipoxică. Celulele musculare netede ale arteriolelor pulmonare sunt sensibile la PO2 alveolară (mult mai mult decât la PO2 arterial). Pe măsură ce PO2 alveolar scade, există constricţie arteriolară, o creştere a rezistenţei locale la flux şi redistribuirea fluxului în regiunile cu PO2 alveolară superioară. Când este regionalizat, acesta este un mecanism eficient pentru a diminua fluxul sanguin local fără o creştere semnificativă a presiunii arteriale pulmonare medii. Când afectează mai mult de 20% din circulaţia pulmonară, cum ar fi în cazul hipoxiei alveolare globale, vasoconstricţia pulmonară larg răspândită creşte presiunea arterială pulmonară medie şi poate duce la hipertensiune pulmonară.

Potrivirea ventilaţiei cu perfuzia

Rolul funcţional al plămânilor este de a plasa aerul înconjurător în imediata apropiere a sângelui circulant pentru a permite schimbul de gaze prin difuzie simplă. Pentru a realiza acest lucru, fluxul de aer şi sânge trebuie direcţionat în acelaşi loc în acelaşi timp. Funcţionarea optimă a sistemului respirator necesită ca ventilaţia să fie corelată cu perfuzia.

La o persoană normală, ventilaţia alveolară tipică în repaus este de aproximativ 4 l/min, în timp ce fluxul sanguin al arterei pulmonare este de 5 l/min. Acest lucru conduce la un raport general între ventilaţie şi perfuzie de 0,8. După cum s-a menţionat mai sus, ventilaţia şi perfuzia sunt ambele distribuite de preferinţă în regiunile dependente în repaus, deşi creşterea fluxului dependent de gravitaţie este mai marcată cu perfuzie decât cu ventilaţie. Prin urmare, raportul dintre ventilaţie şi perfuzie este cel mai mare la vârf şi cel mai scăzut la bază (Figura 9-14).

FIGURA 9—14 Schimbarea distribuţiei ventilaţiei şi perfuziei pe plămânul vertical. Cele două linii drepte reflectă creşterile progresive ale ventilaţiei şi perfuziei. Panta este mai abruptă pentru perfuzie. Raportul dintre ventilaţie şi perfuzie este, prin urmare, cel mai mic la bază şi cel mai mare la vârf. (Redesenat, cu permisiune, din West JB. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange, ed. a 5-a. Blackwell, 1990.)

Modificările regionale din situaţia ideală de distribuţie uniformă a ventilaţiei şi perfuziei (Figura 9-15, panoul din stânga sus) sunt denumite nepotrivire v/Q şi sunt un fenomen extrem de important care stă la baza deteriorării funcţionale a multor stări de boală. O distribuţie poate favoriza rapoarte v/Q scăzute, cazul extrem fiind un şunt (perfuzie fără ventilaţie, sau V/Q = 0), sau poate favoriza rapoarte v/q mari, cazul extrem fiind spaţiul mort alveolar (ventilaţie fără perfuzie, sau v/q = ^). Aceste două tipuri de nepotrivire v/Q afectează foarte diferit funcţia respiratorie. O schimbare către raporturi v/Q scăzute apare atunci când ventilaţia regională este redusă sau eliminată, dar perfuzia persistă, aşa cum s-ar putea întâmpla cu plămânul atelectatic sau în zonele de consolidare pulmonară în care alveolele sunt umplute cu lichid sau resturi infectate. Un şunt (Figura 9-15, panoul din dreapta sus) este cazul extrem al unei zone v/Q scăzute în care ventilaţia este absentă şi raportul ajunge la zero. Sângele arterial pulmonar (venos mixt) va trece apoi în circulaţia arterială sistemică fără a intra în contact cu gazul alveolar. Efectul fiziologic primar al unui astfel de şunt de la dreapta la stânga este reducerea PO2 arterială. Plămânul este capabil să răspundă în mod reflex la hipoxemia regională prin scăderea fluxului sanguin în aceste zone, restabilind astfel echilibrul ventilaţie-perfuzie.

La o persoană normală, aproximativ o treime din ventilaţia pe minut de repaus umple căile respiratorii conducătoare principale. Acesta este spaţiul mort anatomic; reprezintă ventilarea zonelor care nu participă la schimbul de gaze. Dacă regiunile plămânului care schimbă gaze participante sunt ventilate, dar nu sunt perfuzate, aşa cum se poate întâmpla în embolia pulmonară, boala vasculară pulmonară sau emfizemul, aceste regiuni nu vor

funcţiona, de asemenea, în schimbul de gaze şi sunt denumite spaţiu mort alveolar sau ventilaţie irosită (Figura 9-15, panoul din stânga jos). Din punct de vedere funcţional, o schimbare către rapoarte vQ ridicate înseamnă că mai multă muncă de respiraţie susţine ventilaţia care nu participă la schimbul de gaze, reducând eficienţa generală a ventilaţiei şi eliminarea CO2. În absenţa compensării respiratorii, efectul principal al creşterii spaţiului mort este o creştere a PCO2 arterială; PaO2 poate scădea ca urmare a creşterii PO2 alveolare. Deoarece centrul de control respirator este extrem de sensibil la modificările mici ale PaCO2, totuşi, cel mai comun răspuns integrat la creşterea ventilaţiei risipite este creşterea ventilaţiei totale minute (care include ventilaţia către unităţile alveolare perfuzate), menţinând astfel PaCO2 aproape constantă. În această stare compensată (Figura 9-15, panoul din dreapta jos), PaO2 rămâne normală. Aa APO2 este crescut (discutat mai jos). Acest răspuns adaptiv poate fi inconştient, dar prezintă o problemă clinică atunci când individul nu mai poate susţine o ventilaţie minut crescută, ca la pacientul cu emfizem avansat.

FIGURA 9-15 Patru modele ale relaţiei dintre ventilaţie şi perfuzie. În această reprezentare schematică, cercurile reprezintă unităţile respiratorii, iar tuburile descriu căile respiratorii conducătoare. Canalele colorate reprezintă fluxul sanguin pulmonar, care intră în patul capilar sub formă de sânge venos mixt (albastru) şi îl părăseşte ca sânge arterializat (roşu). Sângele este descris ca violet în situaţii cu oxigenare insuficientă. Săgeţile mari arată distribuţia gazului inspirat; săgeţile mici arată difuzia O2 şi CO2. În cazul ideal (panoul din stânga sus), PaO2 şi PaCO2 care părăsesc unităţile respiratorii A şi B sunt identice. Un şunt (panoul din dreapta sus) este o zonă Eqn04Fig.jpg joasă în care ventilaţia este absentă şi raportul ajunge la zero, reducând PO2 arterial. Dacă regiunile pulmonare participante la schimbul de gaze sunt ventilate, dar nu sunt perfuzate, aceste regiuni nu reuşesc, de asemenea, să funcţioneze în schimbul de gaze; denumit spaţiu mort alveolar (panoul din stânga jos), acestea reduc eficienţa generală a ventilaţiei şi eliminarea CO2 (ventilaţie irosită). Cu toate acestea, un răspuns la o creştere a ventilaţiei risipite este creşterea ventilaţiei totale minute (care include ventilaţia către unităţile alveolare perfuzate), menţinând astfel o PaCO2 aproape constantă şi o PaO2 normală, aşa-numita stare compensată (panoul din dreapta jos). Consultaţi textul pentru detalii. (Redesenat, cu permisiune, din Comroe J. Physiology of Respiration, a doua ed. Year Book, 1974. Copyright © Elsevier.)

Nepotrivirea ventilaţiei/perfuziei apare de obicei între cazurile limitative ale şunturilor adevărate şi spaţiul mort alveolar. Efectul asupra gazelor sanguine arteriale al schimbărilor în distribuţia rapoartelor v/Q poate fi prezis dintr-o discuţie a cazurilor limită (Figura 9-K). Panoul superior din Figura 9-16 ilustrează o unitate respiratorie în care pe o parte (B), ventilaţia a fost redusă, dar perfuzia a fost menţinută. Aceasta defineşte o zonă cu raport V/Q scăzut. Efectul fiziologic al zonelor cu vQ scăzut este similar cu efectul şunturilor:

hipoxemie fără hipercapnie. Diferența dintre zonele v/Q scăzute și șunturile adevărate poate fi văzută și comparând această schemă cu Figura 9-15. După cum se arată în panoul din dreapta sus al Figura 9-15, sângele șuntat nu intră în contact cu aerul inspirat; prin urmare, nicio cantitate suplimentară de oxigen furnizată aerului inspirat nu va inversa scăderea PO2 arterială sistemică. În schimb, o zonă v/Q scăzută (Figura 916, panoul superior) intră în contact cu aerul inspirat, iar scăderea PO2 arterială sistemică poate fi inversată cu o creștere a oxigenului inspirat.

FIGURA 9—16 Nepotrivire ventilație/perfuzie. Panoul superior prezintă o unitate respiratorie în care pe o parte (B), ventilația a fost redusă, dar perfuzia este menținută. Aceasta definește o zonă cu raportul Eqn04FigB.jpg scăzut. Efectul fiziologic al zonelor joase Eqn04Fig.jpg apare similar cu efectul șunturilor: hipoxemie fără hipercapnie. Dar, deoarece o zonă scăzută Eqn04Fig.jpg intră în contact cu aerul inspirat, scăderea PaO2 poate fi inversată cu creșterea FiO2 inhalat. Panoul de jos arată o unitate respiratorie în care pe o parte (B), fluxul sanguin a fost scăzut, dar ventilația este menținută. Aceasta definește o zonă cu raport mare Eqn04FigB.jpg. Efectul asupra funcției pulmonare poate fi înțeles prin împărțirea unității într-o zonă cu un raport normal Eqn04Fig.jpg (A) și o zonă de spațiu mort sau ventilație irosită (B'). Efectul fiziologic al rapoartelor mari Eqn04Fig.jpg este de a crește PCO2, ceea ce duce de obicei la creșterea respirației pentru a readuce PaCO2 la normal. (Albastru, deoxigenat; roșu, oxigenat.) Consultați legenda Figura 9-15 și textul pentru detalii. (Redesenat, cu permisiune, din Comroe J. Physiology of Respiration, a doua ed. Year Book, 1974. Copyright © Elsevier.)

Panoul de jos din Figura 9-16 ilustrează o unitate respiratorie în care, pe o parte (B), fluxul sanguin a fost scăzut, dar ventilația a fost menținută. Aceasta definește o zonă cu un raport v/q ridicat. Efectul asupra funcției pulmonare poate fi înțeles prin împărțirea unității într-o zonă cu un raport V/Q normal (A) și o zonă de spațiu mort sau ventilație irosită (B'). Efectul fiziologic al rapoartelor v/q ridicate este o creștere a PCO2, ceea ce duce de obicei la creșterea respirației pentru a readuce PaCO2 la normal.

Hiperventilația regiunilor pulmonare neafectate poate compensa creșterea PCO2 din spațiul mort alveolar, dar nu poate compensa scăderea PO2 din zonele de șunt. Motivul pentru aceasta este diferitele moduri prin care oxigenul și dioxidul de carbon sunt transportați în sânge și relațiile diferite dintre conținutul și presiunea parțială a acestor gaze. Deoarece conținutul de PCO2 și CO2 sunt legate liniar în intervalul fiziologic normal, ventilația crescută la o unitate respiratorie va reduce PCO2 și conținutul de CO2 din sângele care părăsește acea unitate. Conținutul total de CO2 va fi media unităților afectate și neafectate. Deoarece PCO2 este proporțională cu conținutul de CO2, conținutul redus de CO2 al regiunilor pulmonare hiperventilate compensează conținutul ridicat din zonele de ventilație irosită. Conținutul de PCO2 și CO2 al amestecului urmărește împreună.

Hiperventilaţia sau creşterea oxigenului inspirat în regiunile pulmonare neafectate nu compensează scăderea PO2 din zonele de şunt adevărat. Conţinutul de O2 al sângelui nu este legat liniar de PO2 (vezi Figura 9-11). Forma sigmoidală a curbei de disociere a oxihemoglobinei indică faptul că hemoglobina este saturată aproape maxim la o PO2 de 60. Creşterea PO2 de la 60 la 600 creşte presiunea parţială de 10 ori, dar conţinutul de O2 cu doar 10%. Creşterea ventilaţiei sau creşterea PO2 alveolară la unităţile respiratorii neafectate poate creşte PO2 capilar terminal, dar nu va modifica conţinutul de O2 al sângelui care părăseşte acele unităţi. Conţinutul total de O2 va fi valoarea medie a conţinutului normal de oxigen din sânge şi a sângelui desaturat, desaturat. Conţinutul redus de oxigen al amestecului tinde să se afle pe porţiunea abruptă a curbei de disociere a oxihemoglobinei, cu rezultatul că scăderile modeste ale conţinutului de oxigen conduc la scăderi mari ale PO2.

Gazele din sângele arterial detectează tulburări majore ale funcţiei respiratorii. O încercare de a evalua anomalii mai subtile ale schimbului de gaze este de a calcula diferenţa dintre PO2 alveolar şi arterial. Aceasta este denumită Aa APO2 sau Aa DO2. Membrana alveolar-capilară permite echilibrarea completă a tensiunii de oxigen alveolară şi capilară finală în condiţii normale de potrivire v/Q. Există totuşi un mic Aa APO2 la indivizii normali, ca urmare a şuntării de la dreapta la stânga prin venele bronşice şi venele tebeze ale inimii stângi. Aceasta reprezintă aproximativ 2-5% din debitul cardiac în repaus şi duce la o AAPO2 de 5-8 mm Hg la adulţii tineri sănătoşi care respiră aerul ambiant la nivelul mării. Creşterea concentraţiei fracţionale inspirate de oxigen (FiO2) creşte această valoare: O Aa APO2 normală care respiră 100% oxigen este de aproximativ 100 mm Hg. Valorile normale cresc odată cu vârsta, probabil ca urmare a închiderii căilor respiratorii dependente, cu o schimbare în consecinţă către rapoarte v/Q scăzute. Creşterile ulterioare ale Aa APO2 reflectă zone cu raport v/Q scăzut, inclusiv şuntarea.

Controlul respiraţiei

Plămânii se umflă şi se dezumflă pasiv ca răspuns la modificările presiunii pleurale. Prin urmare, controlul asupra respiraţiei constă în controlul muşchilor striaţi – în principal a diafragmei, dar şi a intercostalilor şi a peretelui abdominal – care modifică presiunea pleurală.

Aceşti muşchi sunt sub control atât automat, cât şi voluntar. Ritmul respiraţiei spontane îşi are originea în trunchiul cerebral, în special în mai multe grupuri de neuroni interconectaţi din medular. Cercetările privind generarea ritmului respirator au identificat că acesta îşi are originea în neuronii complexului pre-Botzinger. Neuronii respiratori sunt fie inspiratori, fie expiratori şi pot declanşa devreme, târziu sau într-o manieră accelerată în timpul ciclului respirator. Ieşirea lor integrată este un semnal eferent prin nervul frenic (diafragma) şi nervii spinali (intercostali şi peretele abdominal) pentru a genera contracţia ritmică şi relaxarea musculaturii respiratorii. Rezultatul este respiraţia spontană fără aport conştient. Cu toate acestea, ţinând cont de respiraţie, cineva poate modifica acest tipar. Mâncatul, vorbitul, cântatul, înotul şi defecarea se bazează pe controlul voluntar asupra respiraţiei automate.

Intrare senzorială

Frecvența, adâncimea și momentul respirației spontane sunt modificate de informațiile furnizate centrului respirator de la senzorii chimici și mecanici (Figura 9-17).

FIGURA 9-17 Reprezentarea schematică a sistemului de control respirator. Sunt prezentate interrelațiile dintre controlerul CNS, efectori și senzori, precum și conexiunile dintre aceste componente. (Redesenat, cu permisiune, din Berger AJ et al. Regulament of respiration. N Engl J Med. 1977;297:92. Copyright © 1977 Massachusetts Medical Society. Retipărit cu permisiunea Massachusetts Medical Society.)

Există chemoreceptori în sistemul vascular periferic și în trunchiul cerebral. Chemoreceptorii periferici sunt corpii carotidieni, localizați la bifurcația arterelor carotide comune și corpii aortici în apropierea arcului aortei. Corpii carotidieni sunt deosebit de importanți la om. Aceștia funcționează ca senzori ai oxigenării arteriale. Există o creștere gradată a arderii corpului carotidian ca răspuns la o scădere a PaO_2. Acest răspuns este cel mai marcat sub 60 mm Hg. O creștere a $PaCO_2$ sau o scădere a pH-ului arterial potențează răspunsul corpului carotidian la scăderea PaO_2.

La om, corpii carotidieni sunt singurii responsabili pentru ventilația crescută observată ca răspuns la hipoxie. Rezecția bilaterală a corpului carotidian, care a fost efectuată pentru a trata dispneea invalidantă și poate apărea ca o consecință neintenționată a tromboendarterectomiei carotidiene, are ca rezultat o pierdere completă a acestui impuls ventilator hipoxic, lăsând intact răspunsul la modificările $PaCO_2$. Chemoreceptorii centrali mediază răspunsul la modificările $PaCO_2$. Există tot mai multe dovezi că acești chemoreceptori sunt dispersați pe scară largă în tot trunchiul cerebral. Sunt separati de neuronii care genereaza ritmul respirator. Răspunsul ventilator crescut la creșterea $PaCO_2$ este mediat prin modificări ale pH-ului chemoreceptor. Bariera hemato-encefalică permite difuzarea liberă a CO_2, dar nu a ionilor de hidrogen. CO_2 este hidratat la acid carbonic, care ionizează și scade pH-ul creierului. Chemoreceptorii centrali răspund probabil la aceste modificări ale concentrației intracelulare a ionilor de hidrogen.

Există o varietate de receptori de întindere pulmonară localizați în mușchiul neted și mucoasa căilor respiratorii ale căror fibre aferente sunt transportate în nervul vag. Se descarcă ca răspuns la distensia pulmonară. Creșterea volumului pulmonar scade rata respirației prin creșterea timpului expirator. Acesta este cunoscut sub numele de reflexul Hering-Breuer. Există fibre C nemielinice situate în apropierea capilarelor pulmonare (deci receptorii juxtacapilari [J]). Aceste fibre sunt silențioase în timpul respirației normale, dar pot fi stimulate direct prin administrarea intravenoasă de substanțe chimice iritante precum capsaicina. Ele par să stimuleze impulsul respirator crescut în edemul interstițial și fibroza pulmonară. Mișcarea scheletului transmisă de proprioceptori în articulații, mușchi și

tendoane determină o creştere a respiraţiei şi poate avea un rol în creşterea ventilaţiei exerciţiului. În cele din urmă, există receptori fusi musculari în diafragmă şi intercostali care oferă feedback asupra forţei musculare. Ele pot fi implicate în senzaţia de dispnee atunci când munca de respiraţie este disproporţionată faţă de ventilaţie.

Răspunsuri integrate

În condiţii normale, la adulţii sănătoşi, concentraţia ionilor de hidrogen în regiunea chemoreceptorilor centrali determină impulsul de a respira. Modificările pH-ului chemoreceptorului sunt determinate în mare măsură de PaCO2. PaO2 nu este o parte importantă a impulsului respirator de bază în condiţii normale.

Respiraţia este stimulată de o scădere a PaO2, o creştere a PaCO2 sau o creştere a concentraţiei ionilor de hidrogen din sângele arterial (scăderea pH-ului arterial).

Ventilaţia creşte cu aproximativ 2-3 L/min pentru fiecare creştere cu 1 mm Hg a PaCO2. Acest răspuns (Figura 9-18) apare mai întâi prin sensibilizarea receptorului corpului carotidian. Corpul carotidian îşi va creşte arderea ca răspuns la o creştere a PaCO2 chiar şi în absenţa modificărilor PaO2. Aceasta reprezintă aproximativ 15% din răspunsul ventilator la hipercapnie. Majoritatea răspunsului este mediat de modificările pH-ului în regiunea chemoreceptorilor centrali. Modificările pH-ului arterial se adaugă la modificările PaCO2. Curbele de răspuns CO2 în condiţii de acidoză metabolică au o pantă identică, dar sunt deplasate spre stânga. Răspunsul ventilator la o creştere a PaCO2 scade odată cu vârsta, somnul, condiţionarea aerobă şi creşterea efortului respirator.

FIGURA 9—18 Răspunsul ventilaţiei la CO2. Curbele reprezintă modificări ale ventilaţiei minute trasate în funcţie de modificările PCO2 inspirat la diferite valori ale PO2 alveolară. Există o creştere liniară a ventilaţiei odată cu creşterea PCO2. Rata de creştere este mai mare la valori mai mici ale PO2, dar curbele încep de la un punct comun în care ventilaţia ar trebui să înceteze ca răspuns la scăderea PCO2. La oamenii treji, excitarea menţine ventilaţia chiar şi atunci când PCO2 scade sub acest nivel; când este uşor anesteziat, apare apnee. În cazul acidozei metabolice, această intersecţie cu x este deplasată spre stânga, dar panta liniilor rămâne practic neschimbată. Aceasta indică faptul că efectele acidozei metabolice sunt separate de şi

aditiv la efectele acidozei respiratorii. (BTPS, temperatura şi presiunea corpului, saturate cu vapori de apă.) (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Răspunsul individual la hipoxemie este extrem de variabil. În mod normal, există o mică creştere a ventilaţiei până când PaO2 scade sub 50-60 mm Hg. În acest moment, există o creştere rapidă a ventilaţiei care atinge maximul la aproximativ 32 mm Hg. Sub acest nivel, scăderile suplimentare ale PaO2 duc la deprimarea ventilaţiei. Răspunsul la hipoxie este

afectat de PaCO2. O creştere a PCO2 alveolară va deplasa curba răspunsului izocapnic O2 în sus şi spre dreapta (Figura 9-19).

FIGURA 9—19 Răspunsul ventilator izocapnic la hipoxie. Aceste curbe reprezintă modificări ale ventilaţiei minute trasate în funcţie de modificările PO2 alveolare atunci când PCO2 alveolar este menţinut constant la 37, 44 sau 49 mm Hg. Când PCO2 este în intervalul normal (37-44 mm Hg), există o mică creştere a ventilaţiei până când PO2 este redusă la între 50 şi 60 mm Hg. Răspunsul ventilator la hipoxie este crescut la niveluri ridicate de PCO2. Răspunsul la hipoxie nu este liniar, deoarece este ca răspuns la o PCO2 crescută, dar seamănă cu o hiperbolă dreptunghiulară asimptotică la ventilaţie infinită (la o PO2 în 30 de secunde) şi ventilaţie fără stimulare tonică din corpurile carotide (care apare peste o PO2 de 500 mm Hg). Nu este prezentată scăderea ventilaţiei minute care apare cu hipoxie extremă (valori PO2 sub 30 mm Hg) ca urmare a deprimării centrului respirator. (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

O scădere a concentraţiei de ioni de hidrogen arterial creşte ventilaţia minute. Acest răspuns rezultă în principal din stimularea corpilor carotidieni şi este independent de modificările PaCO2. Există un răspuns la acidoza metabolică severă în absenţa corpilor carotidieni. Se presupune că acest răspuns este mediat de chemoreceptorii centrali; poate reprezenta o defalcare a barierei hematoencefalice.

Situaţii speciale

Hipercapnie cronică - La pacienţii cu hipercapnie cronică, pH-ul creierului revine la normal prin modificări compensatorii ale nivelurilor de bicarbonat seric şi tisular. Ca rezultat, chemoreceptorii centrali devin mai puţin sensibili la modificări ulterioare ale PaCO2. În acest caz, ventilaţia bazală minute a pacientului poate depinde de stimulii tonici din corpurile carotide. Dacă unui astfel de pacient i s-au administrat concentraţii mari de oxigen inspirat, fluxul carotidian poate fi redus, ceea ce duce la o scădere a ventilaţiei minute. Modificarea ventilaţiei minute nu ţine cont pe deplin de hipercapnia ca răspuns la oxigen suplimentar, sugerând că ablaţia vasoconstricţiei pulmonare hipoxice joacă, de asemenea, un rol.

Hipoxia cronică – rezidenţa pe termen lung la altitudine mare – sau apneea în somn cu episoade repetate de desaturare severă a oxigenului – pot reduce răspunsul ventilator hipoxic. La astfel de indivizi, dezvoltarea bolilor pulmonare şi a hipercapniei pot atenua toţi stimulii endogeni ai respiraţiei. Acest model este observat la pacienţii cu sindrom de obezitate-hipoventilaţie.

Exerciţiu — Exerciţiul poate creşte ventilaţia pe minut de până la 25 de ori nivelul de repaus. Exerciţiul intens, dar submaximal la un individ sănătos, de obicei, nu provoacă nicio modificare sau doar o uşoară creştere a PaO2 ca urmare a creşterii

fluxului sanguin pulmonar şi a unei mai bune potriviri a ventilaţiei cu perfuzia, fără nicio modificare sau o scădere uşoară a PaCO2. Modificările în oxigenarea arterială nu sunt, prin urmare, un factor din spatele răspunsului ventilator crescut la efort. Motivul răspunsului ventilator crescut nu este cunoscut cu certitudine. Doi factori care contribuie sunt producţia crescută de dioxid de carbon şi creşterea descărcării aferente din proprioceptorii articulaţiilor şi musculare.

PUNCT DE VERIFICARE Care sunt componentele reculului elastic pulmonar? Care este rolul surfactantului?

Ce trei forţe opuse trebuie depăşite în mod normal pentru a umfla plămânii?

Care sunt cei patru factori care afectează rezistenţa căilor respiratorii?

Care sunt componentele muncii de respiraţie?

Ce factori reglează ventilaţia şi ce factori reglează perfuzia?

Cum se potrivesc în mod normal ventilaţia şi perfuzia?

Care sunt efectele modificării nivelurilor de CO2 şi O2 asupra controlului respirator?

FIZIOPATOLOGIA BOLILOR PLAMANI SELECTATE

BOLI OBSTRUCTIVE PULMONARE: ASTM ŞI BOALA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICĂ (BPOC)

Problema fiziologică fundamentală în bolile pulmonare obstructive este rezistenţa crescută la fluxul de aer expirator ca urmare a reducerii calibrului căilor respiratorii conducătoare. Această rezistenţă crescută poate fi cauzată de procesele (1) în lumen, (2) în peretele căilor respiratorii sau (3) în structurile de susţinere din jurul căilor respiratorii. Exemple de obstrucţie luminală includ secreţiile crescute observate în astm şi bronşită cronică. Îngroşarea peretelui căilor respiratorii şi îngustarea căilor respiratorii pot rezulta din inflamaţie, o trăsătură caracteristică atât a astmului bronşic, cât şi a bronşitei cronice, sau din contracţia muşchilor netezi bronşici, aşa cum se întâmplă în astm. Emfizemul este exemplul clasic de obstrucţie cauzată de pierderea structurii de susţinere înconjurătoare, cu colaps al căilor respiratorii expiratorii rezultat din distrugerea ataşărilor peretelui alveolar care conţin elastină. Deşi cauzele şi prezentările clinice ale acestor boli sunt distincte, elementele comune ale fiziologiei lor sunt instructive.

Astm

Prezentare clinică

Astmul este un sindrom clinic cu fenotipuri multiple. Această diversitate reflectă interacţiuni complexe între predispoziţia genetică şi expunerea la mediu şi sugerează eterogenitate în patofiziologia de bază.

Astmul este o boală a inflamaţiei căilor respiratorii şi a obstrucţiei variabile a fluxului de aer, caracterizată prin simptome intermitente, inclusiv respiraţie şuierătoare, constricţie în piept, dificultăţi de respiraţie (dispnee) şi tuse, împreună cu hiperreactivitate bronşică demonstrată. Expunerea la alergeni definiţi sau la diverşi stimuli nespecifici iniţiază o cascadă de evenimente de activare celulară în căile respiratorii, rezultând atât procese inflamatorii acute, cât şi cronice mediate de un sortiment complex şi integrat de citokine eliberate local şi alţi mediatori. Eliberarea de mediatori poate modifica tonusul şi capacitatea de răspuns a muşchilor netezi ale căilor respiratorii, poate induce hipersecreţia de mucus şi poate afecta epiteliul căilor respiratorii. Aceste evenimente patologice au ca rezultat arhitectura şi funcţia căilor respiratorii anormale cronice.

Inerentă definiţiei astmului este posibilitatea de variaţie considerabilă a amplorii şi manifestărilor bolii în interiorul şi între indivizi de-a lungul timpului. De exemplu, în timp ce mulţi pacienţi astmatici au simptome rare şi uşoare, alţii pot avea simptome persistente sau prelungite de mare severitate. În mod similar, iniţierea sau exacerbarea stimulilor pot fi destul de diferite între pacienţii individuali.

Epidemiologie şi factori de risc

Astmul este o boală pulmonară cronică frecventă, care afectează aproximativ 300 de milioane de oameni din întreaga lume. La nivel global, se estimează că astmul este responsabil pentru 346.000 de decese pe an. Prevalenţa globală în SUA a fost de 7,8% în 2015, cu rate mai mari la bărbaţii sub 18 ani (9,9%) şi la femeile peste 18 ani (9,7%). În fiecare an, aproximativ 500.000 de internări în spital şi 4500 de decese în Statele Unite sunt atribuite astmului. Prevalenţa, spitalizările şi evenimentele fatale au crescut toate în Statele Unite în ultimii 30 de ani. Ratele mortalităţii au atins un platou la sfârşitul anilor 1990 şi au scăzut uşor în ultimele două decenii. Ratele de spitalizare au fost cele mai ridicate în rândul negrilor şi copiilor, iar ratele de deces sunt în mod constant cele mai mari în rândul negrilor cu vârsta cuprinsă între 15 şi 24 de ani.

Cel mai puternic factor predispozant identificabil pentru dezvoltarea astmului este atopia sau producerea de anticorpi de imunoglobulina E (IgE) ca răspuns la expunerea la alergen. Cincizeci si sase la suta din cazurile de astm au fost atribuite atopiei in National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) din 12.106 americani realizat intre 1988 si 1994. Expunerea pacientilor sensibili la alergeni inhalati creste inflamatia cailor respiratorii, simptomele hiperreceptive cailor respiratorii si ca. Simptomele pot apărea imediat (răspuns astmatic imediat) sau la 4-6 ore după expunerea la alergen (răspuns astmatic târziu). Tabelul 9-3 enumeră alergenii obişnuiţi. În mai multe studii, obezitatea este asociată cu o prevalenţă crescută a astmului.

TABELUL 9—3 Astm: Factori provocatori.

Mediatori fiziologici şi farmacologici ai contracţiei normale a muşchilor netezi

histamina

Metacolină

Adenozin trifosfat

eu

Agenţi fizico-chimici

Exercita; hiperventilaţie cu aer rece şi uscat

Poluanţii atmosferici

Dioxid de sulf

Dioxid de azot

Infecţii respiratorii virale (de exemplu, gripă A)

ingerabile

Propranolol

Aspirină; AINS

Alergeni

Substanţe chimice cu greutate moleculară mică (de exemplu, penicilină, izocianaţi, anhidride, cromat)

Molecule organice complexe (de exemplu, mătăi de animale, acarieni,

enzime, praf de lemn)

Expunerea în interior la acarienii de praf de casă sau la antigeni de gândaci este un factor de risc puternic pentru astm. În acelaşi timp, este bine stabilit că copiii crescuţi în ferme au prevalenţe mai scăzute de atopie şi astm bronşic, iar diversitatea expunerii microbiene în copilărie s-a arătat într-un studiu a fi invers legată de riscul de astm. Aceste observaţii, precum şi incidenţa crescută a atopiei, alergiilor şi bolilor autoimune în lumea dezvoltată, i-au determinat pe cercetători să urmărească cauzele care stau la baza atopiei în sine. O teorie este că expunerea timpurie la infecţii şi/sau antigene organice poate modifica fundamental imunitatea adaptativă. Unele expuneri pot promova un fenotip TH1 (diferenţierea celulelor CD4+ T-helper către un răspuns TH1 caracterizat prin producerea de interferon y), în timp ce absenţa acestor expuneri poate promova un fenotip TH2 (caracterizat printr-un răspuns primar de citokină care include interleukina-4 [IL-4], IL-4, factorul IL-5 şi tumora asociată cu necroza IL-13, şi tumora. atopie, boli alergice şi astm). Complexitatea răspunsului imun şi interacţiunile sale cu microbiomul uman exclud orice concluzie fermă în acest moment, dar acesta este un domeniu de cercetare în expansiune rapidă care promite să remodeleze înţelegerea noastră de bază a etiologiei atopiei şi a astmului.

Factorii genetici sunt, de asemenea, puternic implicaţi în riscul de astm. Studiile pe gemeni au estimat că astmul este ereditabil în proporţie de 60%. În plus, mai multe studii de asociere la nivelul genomului au demonstrat legătura genetică dintre locusul ORMDL3/GSDMD de pe cromozomul 17q21 şi astmul copilăriei. Mecanismul funcţional care stă la baza acestei asocieri rămâne neclar. S-a descoperit că modificările epigenetice prin metilarea ADN-ului genelor implicate în răspunsurile imune TH1 şi TH2 sunt asociate cu astmul.

Patogeneza

Anormalitatea fundamentală în astm este o reactivitate crescută a căilor respiratorii la stimuli. După cum se subliniază în Tabelul 9-3, există mulţi agenţi provocatori cunoscuţi (declanşatori) pentru astm. Acestea pot fi clasificate în linii mari după cum urmează: (1) mediatori fiziologici sau farmacologici ai răspunsurilor căilor respiratorii astmatice; (2) alergeni care pot induce inflamarea căilor respiratorii şi reactivitate la indivizii sensibilizaţi; şi (3) agenţi sau stimuli fizico-chimici exogeni care produc hiperreactivitate a căilor respiratorii. Unii dintre aceşti agenţi provocatori vor produce răspunsuri numai la persoanele cu astm bronşic (de exemplu, exerciţii fizice, adenozină), în timp ce alţii produc răspunsuri amplificate în mod caracteristic la persoanele cu astm bronşic care pot fi utilizaţi pentru a le distinge de persoanele fără astm bronşic în condiţii de testare controlată (de exemplu, histamina şi metacolină; vezi discuţia ulterioară). Nu există un mecanism unic care să explice apariţia astmului la toţi indivizii.

Există, totuşi, evenimente comune care caracterizează procesele patologice care duc la astm. Este important să recunoaştem rolul central al inflamaţiei căilor respiratorii în evoluţia astmului.

Cel mai timpuriu eveniment în răspunsurile căilor respiratorii astmatice este activarea celulelor inflamatorii locale, în principal mastocite şi eozinofile. Activarea celulelor inflamatorii poate avea loc direct prin mecanisme specifice dependente de IgE sau indirect prin alte procese (de exemplu, stimuli osmotici sau expunerea la iritant chimic). Mediatorii cu acţiune acută, inclusiv leucotrienele, prostaglandinele şi histamina, induc rapid contracţia muşchilor netezi, hipersecreţia de mucus şi vasodilataţia cu scurgeri endoteliale şi formarea de edem local. Celulele epiteliale par să fie, de asemenea, implicate în acest proces, eliberând leucotriene şi prostaglandine, precum şi citokine inflamatorii la activare. Unii dintre aceşti mediatori preformaţi şi cu acţiune rapidă posedă activitate chemotactică care atrage celule inflamatorii suplimentare, cum ar fi eozinofilele şi neutrofilele, la mucoasa căilor respiratorii.

Un proces critic care însoţeşte aceste evenimente acute este recrutarea, multiplicarea şi activarea celulelor inflamatorii prin acţiunile unei reţele de citokine şi chemokine eliberate local. Citokinele şi chemokinele participă la o serie complexă şi prelungită de evenimente care au ca rezultat perpetuarea inflamaţiei locale a căilor respiratorii şi a hiperreactivităţii (Tabelul 9-4). Aceste evenimente includ promovarea creşterii mastocitelor şi eozinofilelor, influxul şi proliferarea limfocitelor T şi diferenţierea limfocitelor B la celulele plasmatice

producătoare de IgE şi IgA. O componentă importantă a acestui proces pare acum a fi diferenţierea şi activarea limfocitelor T helper ale fenotipului TH2. Aceste limfocite TH2, prin producţia lor de citokine, inclusiv IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 şi IL-13, promovează activarea mastocitelor, eozinofilelor şi a altor celule efectoare şi conduc producţia de IgE de către celulele B, toate acestea fiind componente patologice ale astmului bronşic. Astfel, prin mediatorii lor specifici, aceste celule multiple participă la numeroasele procese proinflamatorii care sunt active în căile respiratorii ale persoanelor cu astm. Printre acestea se numără lezarea celulelor epiteliale şi denudarea căilor respiratorii, o expunere mai mare a nervilor senzoriali aferenţi şi, în consecinţă, hiperreactivitatea muşchilor netezi mediată neuronal; reglarea în sus a activării mastocitelor şi eozinofilelor mediate de IgE, inclusiv eliberarea de mediator acută şi de durată; şi hipersecreţia glandei submucoase cu volum crescut de mucus. Concomitent, producţia de factori de creştere precum TGF-p, TGF-a şi factorul de creştere a fibroblastelor (FGF) de către celulele epiteliale, precum şi macrofage şi alte celule inflamatorii conduce procesul de remodelare a ţesuturilor şi fibroza căilor respiratorii submucoase. Această fibroză submucoasă poate duce la obstrucţia fixă a căilor respiratorii care poate complica inflamaţia cronică a căilor respiratorii în astm.

TABELUL 9-4 Astm: evenimente inflamatorii celulare.

Activarea sau lezarea celulelor epiteliale

Eliberare de citokine (IL-3) şi chemokine, cu chemotaxie sau activare a neutrofilelor

Prezentarea antigenului la limfocite

Epiteliu secretor! hiperplazie şi hipersecreţie celulară

Moartea epitelială; amploarea crescută a reflexelor neuronale senzitive ale căilor aeriene

Activarea limfocitelor

Expunerea la antigen cu proliferarea limfocitelor

Creşterea expresiei de citokine şi chemokine; activarea celulelor efectoare suplimentare (celule dendritice, mastocite, eozinofile, macrofage)

Activarea celulelor B; creşterea sintezei IgE

Activarea crescută a limfocitelor de către citokine locale

Activarea mastocitelor şi eozinofilelor

Eliberarea de eozinofile de mediatori citotoxici şi proinflamatori acut

Activarea mastocitelor mediată de IgE, cu eliberare acută de mediator (de exemplu, histamină, leucotriene, factor de activare a trombocitelor)

Noua expresie a citokinelor multiple de către mastocite, cu activare a celulelor efectoare multiple, ca şi în cazul limfocitelor

Deşi există o paradigmă clasică a astmului alergic (descrisă mai sus), există o recunoaştere tot mai mare a fenotipurilor alternative de astm bronşic, întărind noţiunea de eterogenitate în patogeneza de bază. De exemplu, astmul non-alergic cu debut la adult şi astmul la pacientul obez sunt două fenotipuri recunoscute, ambele fiind de obicei dificil de tratat. Răspunsul slab la terapia standard pentru astmul alergic a motivat cercetarea mecanismelor alternative care stau la baza acestor fenotipuri. Inflamaţia neutrofilă şi răspunsul imun Th17 sunt domenii de investigare activă, dar până acum, mecanismele precise care conduc aceste fenotipuri alternative rămân neclare.

Patologie

Caracteristicile histopatologice ale astmului reflectă procesele celulare în joc. Mucoasa căilor respiratorii este îngroşată, edematoasă şi infiltrată cu celule inflamatorii, în principal limfocite, eozinofile şi mastocite. Muşchiul neted al căilor respiratorii hipertrofiat şi contractat este, de asemenea, vizibil. Celulele epiteliale bronşice şi bronşiolare sunt frecvent deteriorate, parţial de moleculele citotoxice secretate de eozinofile, inclusiv proteina de bază majoră şi proteina chemotactică eozinofilă. Leziunile celulelor epiteliale şi moartea lasă porţiuni din lumenul căilor respiratorii dezfundate, expunând aferente autonome şi probabil noncolinergice, nonadrenergice care pot media hiperreactivitatea căilor respiratorii. Se observă hiperplazia glandei secretoare şi hipersecreţia de mucus, cu obturarea mucusului căilor respiratorii, o constatare proeminentă în astmul sever. Chiar şi în căile respiratorii astmatice uşor implicate, celulele inflamatorii se găsesc în număr crescut în mucoasă şi submucoasă, iar miofibroblastele subepiteliale proliferează şi produc colagen interstiţial crescut. La rândul său, fibroza submucoasă contribuie la obstrucţia relativ fixă a căilor respiratorii care apare la un subgrup de persoane cu astm bronşic. Constatările patologice observate în astmul letal sever sunt paralele cu evenimentele patologice descrise anterior, dar reflectă magnitudinea mai mare a insultei. La aceşti pacienţi, se observă leziuni şi pierderi epiteliale severe ale căilor respiratorii, adesea cu obstrucţie severă şi completă a lumenului căilor respiratorii de către dopuri de mucus.

Fiziopatologia

Evenimentele celulare locale din căile respiratorii au efecte importante asupra funcţiei pulmonare. Ca o consecinţă a inflamaţiei căilor respiratorii, a hipersecreţiei de mucus şi a hiperreactivităţii muşchilor netezi care duce la bronhoconstricţie, căile respiratorii sunt îngustate, rezultând o creştere a rezistenţei (amintim că Raw « 1/radius4). Căile respiratorii periferice de calibru mic nu contribuie semnificativ la rezistenţa la fluxul de aer la persoanele sănătoase, dar deoarece aceste căi respiratorii se îngustează la pacienţii cu astm, ele contribuie substanţial la obstrucţia fluxului de aer. Funcţia neuronală bronşică pare să joace, de asemenea, un rol în evoluţia astmului bronşic, deşi acest lucru are, probabil, o importanţă secundară. Tusea şi bronhoconstricţia reflexă mediate de eferentele vagale urmează stimulării receptorilor iritanţi bronşici.

Neurotransmiţătorii peptidici pot juca, de asemenea, un rol. Substanţa neuropeptidică proinflamatoare P poate fi eliberată din fibrele aferente nemielinice din căile respiratorii şi poate induce contracţia muşchilor netezi şi eliberarea mediatorului din mastocite. VIP este neurotransmiţătorul peptidic al unor neuroni nonadrenergici, noncolinergici ai căilor respiratorii şi funcţionează ca un bronhodilatator; întreruperea acţiunii sale prin clivaj VIP poate favoriza bronhoconstricţia.

Obstrucţia căilor respiratorii apare difuz, deşi nu omogen, în plămâni. Ca urmare, ventilaţia unităţilor respiratorii devine neuniformă, iar potrivirea ventilaţiei cu perfuzia este modificată. Există zone cu rapoarte v/Q anormal de scăzute şi anormal de ridicate, regiunile cu raportul v/Q scăzut contribuind la hipoxemie. Şuntul pur este neobişnuit în astmul bronşic, chiar dacă obturarea mucusului este o constatare comună, în special în astmul sever, fatal. Tensiunea arterială de CO2 este de obicei normală spre scăzută, având în vedere ventilaţia crescută observată la exacerbările astmului. Chiar şi hipercapnia uşoară ar trebui privită ca un semn de rău augur în timpul unui atac de astm bronşic sever, indicând obstrucţia progresivă a căilor respiratorii, oboseala musculară şi scăderea ventilaţiei alveolare.

Manifestări clinice

Manifestările astmului bronşic sunt uşor explicate prin prezenţa inflamaţiei şi obstrucţiei căilor respiratorii.

A. Simptome şi semne — Variabilitatea simptomelor şi semnelor este o indicaţie a gamei uriaşe de severitate a bolii, de la boală uşoară şi intermitentă la astm cronic, sever şi uneori fatal. Important este că simptomele astmului bronşic nu se corelează neapărat cu gradul de obstrucţie a căilor respiratorii.

1. Dispneea şi senzaţia de apăsare în piept—Senzaţiile de dispnee şi apăsare în piept rezultă din mai multe modificări fiziologice concertate. Efortul muscular mai mare necesar pentru a depăşi rezistenţa crescută a căilor respiratorii este detectat de receptorii de întindere a fusului, în principal ai muşchilor intercostali şi a peretelui toracic. Hiperinflaţia din obstrucţia căilor respiratorii are ca rezultat distensia toracică. Complianţa pulmonară scade, iar munca de respiraţie creşte, detectată şi de nervii senzoriali din peretele toracic şi manifestată prin senzaţie de apăsare în piept şi dispnee. Pe măsură ce obstrucţia se agravează, creşterea nepotrivirii v/Q produce hipoxemie. Creşterea tensiunii arteriale de CO2 şi, mai târziu, evoluţia hipoxemiei arteriale (fiecare singur sau împreună ca stimuli sinergici) vor stimula impulsul respirator prin chemoreceptorii periferici şi centrali. Acest stimul în contextul oboselii muşchilor respiratori produce dispnee progresivă.

Wheezing - Contracţia musculară netedă, împreună cu hipersecreţia şi retenţia de mucus, au ca rezultat reducerea calibrului căilor respiratorii şi fluxul de aer turbulent prelungit, producând şuierări auscultatorii şi audibile. Intensitatea respiraţiei şuierătoare nu se corelează bine cu severitatea îngustarii căilor respiratorii; de exemplu, cu obstrucţia extremă a căilor respiratorii, fluxul de aer

poate fi atât de redus încât respiraţia şuierătoare este abia detectabilă, dacă este deloc.

Tuse - Tusea rezultă din combinaţia dintre îngustarea căilor respiratorii, hipersecreţia de mucus şi hiperreactivitatea aferentă neuronală observată în cazul inflamaţiei căilor respiratorii. Poate fi, de asemenea, o consecinţă a inflamaţiei nespecifice după infecţii suprapuse, în special virale, la pacienţii cu astm bronşic. În virtutea îngustării compresive şi a vitezei mari a fluxului de aer în căile respiratorii centrale, tusea oferă suficientă forţă de forfecare şi de propulsie pentru a curăţa mucusul colectat şi particulele reţinute din căile respiratorii îngustate.

Tahipneea şi tahicardia — Tahipneea şi tahicardia pot fi absente în boala uşoară, dar sunt practic universale în exacerbările acute.

Pulsus paradoxus - Pulsus paradoxus este o scădere de peste 10 mm Hg a presiunii arteriale sistolice în timpul inspiraţiei. Se pare că apare ca o consecinţă a hiperinflaţiei pulmonare, cu compromisul umplerii ventriculului stâng împreună cu revenirea venoasă crescută la ventriculul drept în timpul inspiraţiei viguroase în obstrucţia severă. Cu volumul diastolic al ventriculului drept crescut în timpul inspiraţiei, septul intraventricular este mutat spre stânga, compromiţând umplerea şi debitul ventricularului stâng. Consecinţa acestei scăderi este o scădere a presiunii sistolice în timpul inspiraţiei sau pulsus paradoxus.

Hipoxemie - Îngustarea căilor respiratorii reduce ventilaţia la unităţile pulmonare afectate, provocând nepotrivire v/q cu o schimbare către rapoarte v/Q scăzute, ducând la o creştere a AAPO2 şi o hipoxemie evidentă în cazurile severe. Adevăratul şunt este neobişnuit, cu excepţia astmului bronşic foarte sever.

Hipercapnie şi acidoză respiratorie - În astmul bronşic uşor până la moderat, ventilaţia este normală sau crescută, iar PCO2 arterial este fie normal, fie scăzut. În atacurile severe, obstrucţia căilor respiratorii se poate agrava şi apare oboseala muşchilor respiratori, cu evoluţia hipoventilaţiei alveolare, hipercapniei şi acidozei respiratorii. Reţineţi că această progresie poate apărea în ciuda tahipneei continue. O frecvenţă respiratorie crescută nu inversează hipoventilaţia alveolară deoarece volumele curente sunt reduse secundar hiperinflaţiei dinamice.

Defecte obstructive prin testarea funcţiei pulmonare - Pacienţii cu astm bronşic uşor pot avea o funcţie pulmonară complet normală între exacerbări. În timpul crizelor active de astm, toţi indicii fluxului de aer expirator sunt reduşi, inclusiv VEMS, VEMS/FVC (FEV1%) şi debitul expirator maxim (Figura 9-20). FVC este adesea redusă şi ca urmare a captării aerului care rezultă din închiderea prematură a căilor respiratorii înainte de expirarea completă. Administrarea unui bronhodilatator îmbunătăţeşte obstrucţia fluxului de aer. O consecinţă a obstrucţiei fluxului de aer este golirea incompletă a unităţilor pulmonare la expirarea finală, ceea ce duce la captarea aerului (creşterea VD) şi hiperinflaţia (creşterea capacităţii pulmonare

totale). Capacitatea de difuzie pulmonară a monoxidului de carbon (DLCO) este adesea crescută ca urmare a creşterii volumului pulmonar (şi sânge capilar pulmonar).

FIGURA 9-20 Curbele flux-volum („bucle") din spirometria standard sunt prezentate pentru un pacient normal (centru), un pacient cu un defect ventilator obstructiv sever (dreapta) şi un pacient cu un defect ventilator restrictiv moderat (stânga).

9. Hipersensibilitate bronşică - Hipersensibilitatea bronşică este definită fie ca (1) o creştere cu 12% sau mai mare a VEMS ca răspuns la un bronhodilatator inhalat, fie (2) o scădere cu 20% sau mai mare a VEMS ca răspuns la un factor provocator care, la aceeaşi concentraţie, provoacă o modificare a sănătăţii individuale cu mai puţin de 5%. Metacolina şi histamina sunt agenţi pentru care au fost stabilite teste de provocare standardizate. O astfel de testare dezvăluie hiperreactivitate nespecifică la aproape toate persoanele cu astm bronşic, inclusiv la cei cu boală uşoară şi rezultate normale de spirometrie. Alţi agenţi care au fost utilizaţi pentru a stabili sensibilităţi specifice de expunere includ dioxidul de sulf şi toluen diizocianatul.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este problema fiziologică fundamentală în boala pulmonară obstructivă? Daţi un exemplu pentru fiecare dintre cele trei surse principale ale sale.

Care sunt evenimentele patologice care contribuie la arhitectura anormală cronică a căilor respiratorii în astm?

Care sunt cele trei categorii de agenţi provocatori care pot declanşa astmul?

Ce mediatori cu acţiune acută contribuie la răspunsurile căilor respiratorii astmatice?

Care sunt unele caracteristici histopatologice ale astmului?

Numiţi trei motive pentru creşterea rezistenţei căilor respiratorii în astm.

De ce PCO2 arterial este de obicei scăzut în exacerbările astmului?

Care sunt unele dintre simptomele şi semnele comune ale astmului acut?

BPOC: bronşită cronică şi emfizem

BPOC este definită prin prezenţa simptomelor respiratorii persistente şi limitarea fluxului de aer secundar anomaliilor căilor respiratorii şi alveolare rezultate din expunerea la particule sau gaze nocive. Este comun, prevenibil şi tratabil. Modificările patologice ale BPOC sunt observate în tot tractul respirator, de la căile respiratorii mari până la alveole.

Prin urmare, în BPOC, poate exista un spectru de manifestări clinice care au o etiologie subiacentă comună.

Prezentare clinică

BPOC este adesea descrisă ca două procese distincte, bronşita cronică şi emfizemul, ambele putând duce la dezvoltarea unei obstrucţii fixe a căilor respiratorii. Din perspectivă fiziologică, este utilă separarea acestor două procese, deoarece fiecare are mecanisme patologice distincte. Cu toate acestea, este important să recunoaştem că ambele procese pot fi găsite în cadrul aceluiaşi individ, cu o contribuţie diferită a fiecăruia la fenotipul clinic general.

Bronsita cronica - Bronsita cronica este definita de un istoric clinic de tuse productiva timp de 3 luni pe an timp de 2 ani consecutivi. Atât dispneea, cât şi obstrucţia căilor respiratorii, adesea cu un element de reversibilitate, sunt prezente intermitent până la continuu. Bronşita cronică afectează predominant căile respiratorii. Inflamaţia căilor respiratorii mai mari duce la îngroşarea mucoasei şi la hipersecreţia de mucus, ceea ce contribuie la tusea productivă. Extinderea modificărilor inflamatorii în bronhiole mai mici produce obstrucţia fluxului de aer.

Emfizemul — Emfizemul pulmonar este o afecţiune marcată de mărirea ireversibilă a spaţiilor aeriene distale de bronhiolele terminale, însoţită de distrugerea pereţilor acestora, cel mai adesea fără fibroză evidentă. Spre deosebire de bronşita cronică, defectul patologic primar al emfizemului nu este în căile respiratorii, ci mai degrabă în pereţii unităţii respiratorii, unde pierderea ţesutului elastic are ca rezultat o pierdere a tensiunii de recul necesară pentru a susţine căile respiratorii distale în timpul expiraţiei. Dispneea progresivă şi obstrucţia nereversibilă însoţesc distrugerea spaţiului aerian fără hipersecreţie de mucus sau tuse productivă. În plus, pierderea suprafeţei alveolare şi a patului capilar însoţitor pentru schimbul de gaze contribuie la hipoxie şi dispnee progresivă. Se pot face distincţii patologice şi etiologice între diferitele modele de emfizem, dar prezentările clinice ale tuturor sunt similare.

Etiologie şi epidemiologie

BPOC este o cauză majoră a morbidităţii şi mortalităţii globale. În prezent, este a treia cauză de deces la nivel mondial. În 2012, peste 3 milioane de oameni au murit din cauza BPOC, reprezentând 6% din toate decesele la nivel global. În plus, până în 2030 se estimează că prevalenţa bolii va creşte până la 4,5 milioane de decese în întreaga lume. În Statele Unite, BPOC este, de asemenea, a treia cauză de deces. Se estimează că va avea costuri directe de aproximativ 32 de miliarde de dolari pe an. Prevalenţa BPOC este aproape egală între bărbaţi şi femei, dar ratele mortalităţii sunt mai mari la bărbaţi. Mortalitatea creşte, de asemenea, odată cu vârsta şi este mai mare la persoanele cu statut socio-economic inferior. În ciuda impactului său global semnificativ, BPOC este probabil subdiagnosticată. Fumatul de ţigară este cel mai frecvent factor de risc la nivel mondial, reprezentând cauza principală la până la 90% dintre pacienţi.

Deşi mai puţin de 50% dintre fumătorii înrăiţi dezvoltă BPOC în timpul vieţii, fumătorii de ţigări au o rată de mortalitate mai mare din cauza BPOC decât nefumătorii. Dincolo de expunerea la fumul de tutun, studiile pe populaţie sugerează că praful cronic (inclusiv siliciu şi bumbacul) şi expunerea la fumul chimic sunt factori de risc care contribuie semnificativ la BPOC. În lumea în curs de dezvoltare, expunerea în interior la fumul de la arderea biocombustibililor este o cauză majoră a BPOC.

Cel mai important factor de risc genetic identificat pentru evoluţia BPOC este deficitul de inhibitor de a1-protează (a1-antitripsină). Reducerea nivelurilor circulante şi tisulare poate duce la debutul precoce al emfizemului sever. Inhibitorul de alfa1-protează este capabil să inhibe mai multe tipuri de proteaze, inclusiv elastaza neutrofilă, care este implicată în geneza emfizemului (vezi secţiunea Fiziopatologie de mai jos). Mutaţiile autozomale dominante, în special la nord-europenii, produc niveluri serice şi tisulare anormal de scăzute ale acestui inhibitor, modificând echilibrul sintezei şi proteolizei ţesutului conjunctiv. O mutaţie homozigotă (genotipul ZZ) are ca rezultat niveluri de inhibitor de 10-15% din normal, iar riscul de emfizem, în special la fumătorii care poartă această mutaţie, este dramatic crescut.

Fiziopatologia

BPOC se dezvoltă ca răspuns la inflamaţia cronică declanşată de inhalarea particulelor nocive sau a gazelor, cum se găsesc în fumul de ţigară. Expunerea repetată prin inhalare duce la inflamaţie persistentă, producând modificările fiziopatologice caracteristice observate la pacienţii cu BPOC. Sediul primar al afectării inflamatorii determină procesul fiziopatologic predominant la un individ, boala predominantă pe căile respiratorii determinând bronşită cronică şi boala parenchimului provocând emfizem.

A. Bronşita cronică — Principalele caracteristici patologice sunt inflamaţia căilor respiratorii, în special căile respiratorii mici, şi hipertrofia glandelor mucoase mari ale căilor respiratorii, cu secreţie crescută de mucus şi obstrucţia mucusului însoţitor a căilor respiratorii (Figura 9-21). Mucoasa căilor respiratorii este infiltrată variabil cu celule inflamatorii, inclusiv leucocite polimorfonucleare şi limfocite. Inflamaţia mucoasei poate îngusta substanţial lumenul bronşic. Ca o consecinţă a inflamaţiei cronice, epiteliul columnar pseudostratificat ciliat normal este înlocuit frecvent de metaplazie scuamoasă neregulată. În absenţa epiteliului bronşic ciliat normal, funcţia de clearance-ul mucociliar este sever diminuată sau complet abolită. Hipertrofia şi hiperplazia glandelor submucoase sunt caracteristici proeminente, glandele reprezentând adesea mai mult de 50% din grosimea peretelui bronşic. Hipersecreţia de mucus însoţeşte hiperplazia glandei mucoase, contribuind la îngustarea luminală. Hipertrofia muşchilor netezi bronşici este frecventă şi se poate observa hiperreactivitate la stimuli bronhoconstrictori nespecifici (inclusiv histamina şi metacolină). Bronhiolele sunt adesea infiltrate cu celule inflamatorii şi sunt distorsionate, cu fibroză peribronşică asociată. Se observă adesea impactarea mucusului şi obstrucţia luminală a căilor respiratorii mai mici. În absenţa oricărui proces suprapus, cum ar fi pneumonia, parenchimul pulmonar cu schimb de gaze,

compus din unităţi respiratorii terminale, este în mare parte nedeteriorat. Rezultatul acestor modificări combinate este obstrucţia cronică a căilor respiratorii şi clearance-ul afectat al secreţiilor căilor respiratorii.

FIGURA 9-21 Anatomia peretelui bronşic. Structura unui perete bronşic normal. În bronşita cronică, grosimea glandelor mucoase creşte şi poate fi exprimată ca raport de (bc)/(ad); acesta este cunoscut sub numele de indicele Reid. (Redesenat, cu permisiune, din Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction in pulmonar disease. În: Bennington JL, ed. Major Problems in Pathology. Saunders, 1976.)

Obstrucţia neuniformă a căilor respiratorii a bronşitei cronice are efecte substanţiale asupra ventilaţiei şi schimbului de gaze. Îngustarea căilor respiratorii care duce la prelungirea timpului expirator produce hiperinflaţie. Relaţiile ventilaţie/perfuzie sunt modificate cu zone crescute cu rapoarte v/Q scăzute. Aceste nepotriviri scăzute ale vQ sunt în mare măsură responsabile pentru hipoxemia de repaus mai semnificativă observată în bronşita cronică, în comparaţie cu cea observată în emfizem. Adevărata şunt

(perfuzie fără ventilaţie) este neobişnuită în bronşita cronică.

B. Emfizemul — Se crede că principalul eveniment patologic în emfizem este un proces distructiv continuu care rezultă dintr-un dezechilibru între insultele oxidanţilor pulmonari şi antioxidanţii pulmonari şi antielastaze (în special neutrofil a1-anti-protează) (Figura 9-22). Oxidanţii, fie că sunt endogene (anion superoxid) sau exogeni (de exemplu, fumul de ţigară), pot inhiba funcţia de protecţie normală a inhibitorilor de protează (antiproteaze), permiţând distrugerea progresivă a ţesutului.

Apărarea plămânilor

FIGURA 9-22 Schema ipotezei elastazei-antielastazei a emfizemului. Activarea este reprezentată de linii continue, inhibarea prin linii întrerupte. Plămânul este protejat de deteriorarea elastolitică de inhibitori de ai-protează şi a2-macroglobulină. Inhibitorul mucusului bronşic protejează căile respiratorii. Elastaza este derivată în principal din neutrofile, dar macrofagele secretă o metaloprotează asemănătoare elastazei şi pot ingera şi mai târziu eliberează elastaza neutrofilă. Oxidanţii derivaţi din neutrofile şi macrofage sau din fumul de ţigară pot inactiva inhibitorul de ai-protează şi pot interfera cu repararea matricei pulmonare. Antioxidanţii endogeni precum superoxid dismutaza, glutation şi catalaza protejează plămânul împotriva leziunilor oxidante. (MMP, metaloproteinaze de matrice.)

Spre deosebire de bronşita cronică, o boală a căilor respiratorii, emfizemul este o boală a parenchimului pulmonar din jur. Consecinţele fiziologice rezultă din trei modificări importante: (1) distrugerea unităţilor respiratorii terminale; (2) pierderea patului alveolo-capilar; şi (3) pierderea structurilor de susţinere ale plămânului, inclusiv a ţesutului conjunctiv care conţine elastină. Această pierdere de ţesut conjunctiv reduce suportul normal al căilor respiratorii noncartilaginoase, ceea ce duce la un plămân cu recul elastic diminuat şi complianţă crescută. Urmează un colaps expirator prematur al căilor respiratorii, cu simptome obstructive caracteristice şi constatări fiziologice.

Tabloul patologic al emfizemului este unul al distrugerii progresive a unităţilor respiratorii terminale sau a parenchimului pulmonar distal de bronhiolele terminale. Modificările inflamatorii ale căilor respiratorii sunt minime dacă sunt prezente, deşi o anumită hiperplazie a glandelor mucoase poate fi observată în căile aeriene conducătoare mari. Interstiţiul unităţilor respiratorii adăposteşte unele celule inflamatorii, dar principala constatare este o pierdere a pereţilor alveolari şi lărgirea spaţiilor aeriene. Capilarele alveolare sunt, de asemenea, pierdute, ceea ce poate duce la scăderea capacităţii de difuzie şi la hipoxemie progresivă, în special în timpul efortului.

Distrugerea alveolară nu este uniformă în toate cazurile de emfizem. Variantele anatomice au fost descrise pe baza modelului de distrugere a unităţii respiratorii terminale (sau acinus, aşa cum este şi cunoscut). În emfizemul centriacinar, distrugerea se concentrează în centrul unităţii respiratorii terminale, cu bronhiolele respiratorii şi canalele alveolare relativ cruţate. Acest model este cel mai frecvent asociat cu fumatul prelungit. Emfizemul panacinar presupune distrugerea unitatii respiratorii terminale la nivel global, cu distensie difuza a spatiului aerian. Acest model este în mod obişnuit, deşi nu unic, observat în deficienţa de inhibitor de protează a1. Este important de menţionat că distincţia dintre aceste două modele este în mare parte patologică; nu există o diferenţă semnificativă în prezentarea clinică. Un model suplimentar de emfizem de importanţă clinică este emfizemul bulos. Bullae sunt spaţii aeriene mari confluente formate prin distrugere locală mai mare sau dilatare progresivă a unităţilor pulmonare. Ele sunt importante datorită efectului compresiv pe care îl pot avea asupra plămânilor din jur şi a spaţiului mort fiziologic mare asociat acestor structuri.

Manifestări clinice

A. Bronşita cronică — Manifestările clinice ale bronşitei cronice sunt în principal rezultatul procesului obstructiv şi inflamator al căilor respiratorii.

1. Tuse cu producere de spută — Tusea produce spută groasă, adesea purulentă, datorită inflamaţiei locale în curs şi probabilităţii mari de colonizare şi infecţie bacteriană. Vâscozitatea sputei este crescută în mare măsură ca urmare a prezenţei ADN-ului liber (cu greutate moleculară mare şi vâscozitate mare) din celulele lizate. Cu inflamaţie crescută şi leziuni ale mucoasei, poate apărea hemoptizia, dar este de obicei puţină. Tusea, care este foarte eficientă în curăţarea căilor respiratorii normale, este mult mai puţin eficientă din

cauza calibrului îngust al căilor respiratorii şi a volumului şi vâscozităţii secreţiilor mai mari.

Wheezing—Îngustarea persistentă a căilor respiratorii şi obstrucţia mucusului pot produce respiraţie şuierătoare localizată sau mai difuză. Acesta poate răspunde la bronhodilatatoare, reprezentând o componentă reversibilă a obstrucţiei.

Ronchi inspiratori şi expiratori — Producţia crescută de mucus, împreună cu funcţia defectuoasă a scarii rulante mucociliare, lasă secreţii excesive în căile respiratorii, în ciuda tusei crescute. Rhonchi sunt auziţi proeminent în căile respiratorii mai mari în timpul respiraţiei curente sau cu tuse.

Examenul cardiac — Tahicardia este frecventă, în special cu exacerbări ale bronşitei sau cu hipoxemie. Dacă hipoxemia este semnificativă şi cronică, poate rezulta hipertensiune pulmonară; examenul cardiac evidenţiază un sunet proeminent de închidere a valvei pulmonare (P2) sau presiune venoasă jugulară crescută şi edem periferic.

Imagistică - Rezultatele radiografice tipice ale toracelui includ volume pulmonare crescute cu diafragme relativ deprimate în concordanţă cu hiperinflaţia. Densităţile liniare paralele proeminente („linii de căi de tramvai") ale pereţilor bronşici îngroşaţi sunt frecvente. Dimensiunea cardiacă poate fi crescută, sugerând suprasolicitarea volumului inimii drepte. Arterele pulmonare proeminente sunt frecvente şi sunt asociate cu hipertensiunea pulmonară.

Testele funcţiei pulmonare - Obstrucţia difuză a căilor respiratorii este demonstrată la testarea funcţiei pulmonare ca o reducere globală a fluxurilor şi volumelor expiratorii. FEV1, FVC şi raportul VEMS/FVC (FEV1%) sunt toate reduse. Curba debit-volum expirator arată o limitare substanţială a debitului (vezi Figura 9-20). Unii pacienţi pot răspunde la bronhodilatatoare. Măsurarea volumelor pulmonare relevă o creştere a VD şi FRC, reflectând aerul prins în plămân ca urmare a obstrucţiei difuze a căilor respiratorii şi a închiderii timpurii a căilor respiratorii la volume pulmonare mai mari. DLCO este de obicei normal, reflectând un pat alveolar-capilar conservat.

Gazele din sângele arterial – Nepotrivirea ventilaţiei/perfuziei este frecventă în bronşita cronică. Aa APO_2 este crescută şi hipoxemia este frecventă, în principal din cauza zonelor semnificative de raporturi v/Q scăzute; hipoxemia în repaus tinde să fie mai profundă decât în emfizem. Odată cu creşterea obstrucţiei, se observă creşterea PCO_2 (hipercapnie) şi acidoză respiratorie, cu alcaloză metabolică compensatorie.

Policitemie - Hipoxemia cronică este asociată cu o creştere variabilă a hematocritului mediată de eritropoietină. Cu hipoxie mai severă şi prelungită, hematocritul poate creşte la peste 50%.

B. Emfizemul — Emfizemul se prezintă ca o boală neinflamatoare manifestată prin dispnee, obstrucţie progresivă nereversibilă a căilor respiratorii şi anomalii ale schimbului de gaze, în special în timpul efortului.

Sunete respiratorii — Sunetele respiratorii din emfizem sunt de obicei scăzute în intensitate, reflectând scăderea fluxului de aer, timpul de expirare prelungit şi hiperinflaţia pulmonară proeminentă. Wheezele, atunci când sunt prezente, sunt de intensitate diminuată. Sunetele căilor respiratorii, inclusiv trosnituri şi rhonchi, sunt neobişnuite în absenţa proceselor suprapuse, cum ar fi infecţia sau edemul pulmonar.

Examenul cardiac - Tahicardia poate fi prezentă ca în bronşita cronică, în special cu exacerbări sau hipoxemie. Hipertensiunea pulmonară este o consecinţă frecventă a obliterării vasculare pulmonare. Examenul cardiac poate evidenţia închiderea proeminentă a valvei pulmonare (p2 crescută, componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac).

Imagistică – Hiperinflaţia este frecventă, cu hemidiafragme aplatizate şi diametrul toracic anteroposterior crescut. Distrugerea parenchimului produce marcaje vasculare periferice pulmonare atenuate, adesea cu dilatarea arterei pulmonare proximale ca urmare a hipertensiunii pulmonare secundare. De asemenea, pot fi observate modificări chistice sau buloase.

Testele funcţiei pulmonare - Distrugerea parenchimului pulmonar şi pierderea reculului elastic pulmonar sunt cauzele fundamentale ale anomaliilor funcţiei pulmonare. Pierderea suportului elastic în ţesutul pulmonar din jurul căilor respiratorii are ca rezultat o compresie dinamică crescută a căilor respiratorii (vezi Figura 9-9), în special în timpul expiraţiei forţate. Colapsul prematur al căilor respiratorii reduce toate fluxurile, inclusiv VEMS, FVC şi FEV1/FVC (raportul VEMS 1%). Ca şi în cazul bronşitei cronice şi astmului, curba debit-volum expirator prezintă o limitare substanţială a fluxului (vezi Figura 9-20). Prelungirea timpului expirator şi închiderea timpurie a căilor respiratorii cauzate de pierderea reculului elastic duc la captarea aerului (creşterea VD). TLC este, de asemenea, crescut, deşi adesea o cantitate substanţială din această creştere provine din gazul prins în unităţi pulmonare slabe sau necomunicante, inclusiv bulle. DLCO este în general scăzut proporţional cu gradul de emfizem, reflectând pierderea progresivă a alveolelor şi a patului capilar al acestora.

Gazele din sângele arterial - Emfizemul este o boală de distrugere a peretelui alveolar. Pierderea capilarelor alveolare creează nepotriviri v/Q cu zonele de ventilaţie ridicată în raport cu perfuzia. De obicei, pacienţii cu emfizem se adaptează la rapoarte V/Q ridicate prin creşterea ventilaţiei lor minute. Ele pot menţine niveluri aproape normale de PO2 şi PCO2, în ciuda bolii avansate. Odată cu o severitate mai mare a bolii şi o pierdere suplimentară a perfuziei capilare, DLCO scade, ducând la desaturarea hemoglobinei arteriale în timpul efortului şi, atunci

când este severă, în repaus. Hipercapnia, acidoza respiratorie şi o alcaloză metabolică compensatorie sunt frecvente în boala severă.

Policitemie - Ca şi în bronşita cronică, hipoxemia cronică este frecvent asociată cu un hematocrit crescut.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cauza principală a BPOC?

Descrieţi modificările fiziopatologice ale emfizemului versus bronşita cronică.

Mutaţiile căror proteine sunt strâns corelate cu un risc crescut de emfizem?

Numiţi opt simptome şi semne ale bronşitei cronice.

Numiţi şase simptome şi semne de emfizem.

BOALA PLAMÂNĂ RESTRICTIVĂ: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Boala pulmonară interstiţială sau boala pulmonară difuză parenchimoasă este un termen descriptiv care cuprinde mai mult de 180 de tulburări diferite. Aceste tulburări sunt grupate împreună din cauza caracteristicilor patologice, fiziologice, clinice şi radiografice comune. Bolile pulmonare parenchimatoase difuze sunt caracterizate printr-un interstiţiu alveolar îngroşat rezultat din acumularea de celule inflamatorii, celule mezenchimale şi matrice extracelulară bogată în colagen, ducând la fibroză şi remodelare capilară (Figura 9-23). Fibroza pulmonară difuză duce la creşterea reculului elastic pulmonar, scăderea complianţei pulmonare şi a volumelor pulmonare, difuzie afectată de oxigen şi modificări ale potrivirii V/Q, ducând la afectarea schimbului de gaze printr-un model cunoscut sub numele de boală pulmonară restrictivă.

Boala pulmonară parenchimoasă difuză este adesea denumită boală pulmonară interstiţială, dar modificatorul „interstiţial" este o caracterizare incompletă a procesului patologic. Interstiţiul pulmonar se referă în mod oficial la regiunea peretelui alveolar, exclusiv şi care separă membranele bazale ale celulelor endoteliale epiteliale alveolare şi capilare pulmonare. În plămânul normal, acest interstiţiu este un spaţiu care poate conţine câteva celule mezenchimale (de exemplu, fibroblaste), molecule de matrice extracelulară (de exemplu, colagen, elastina, proteoglicani) şi leucocite tisulare, inclusiv mastocite şi limfocite. În condiţii patologice, nu numai că este afectat interstiţiul, dar se observă şi modificări caracteristice la nivelul epiteliului alveolar, inclusiv denudare şi hipertrofie. În plus, endoteliul capilar poate fi implicat cu o pierdere sau remodelare a capilarelor alveolare. Această perturbare extinsă a structurii normale a plămânilor de către procesele interstiţiale influenţează profund funcţia pulmonară.

Cauzele cunoscute ale bolii pulmonare parenchimatoase difuze includ expunerile profesionale şi de mediu la praful organic şi anorganic, bolile vasculare de colagen (de exemplu, artrita reumatoidă, scleroza sistemică progresivă, dermatomiostita/polimiozita) şi toxicitatea medicamentelor. Există, de asemenea, boli pulmonare parenchimatoase difuze de etiologie necunoscută, cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică (IPF). Consecinţele fiziologice observate în FPI sunt tipice pentru alte cauze ale bolii pulmonare parenchimatoase difuze, în special în stadiile lor avansate. Din acest motiv, restul acestei secţiuni se concentrează pe IPF ca boală pulmonară interstiţială prototip.

Prezentare clinică

FPI, cunoscută anterior ca fibroză pulmonară interstiţială sau alveolită fibrozantă criptogenă, este cauzată de fibroza progresivă care duce la distrugerea arhitecturii pulmonare normale. Acest proces produce nu numai un defect restrictiv, cu ventilaţie alterată şi muncă sporită a respiraţiei, ci şi modificări vasculare care pot afecta grav perfuzia pulmonară normală şi schimbul de gaze.

Prezentarea obişnuită a IPF este una cu debut insidios. Pacienţii prezintă dispnee care a progresat de la luni la ani şi adesea o tuse cronică neproductivă. Febra şi durerea în piept sunt în general absente. Pe măsură ce boala se agravează, dispneea poate apărea chiar şi în repaus. Cianoza digitală, clubbing şi hipertensiunea pulmonară sunt frecvente în stadiile ulterioare.

Diagnosticul de FPI poate fi pus prin CT toracic de înaltă rezoluţie în cadrul unui istoric clinic adecvat şi a testelor funcţiei pulmonare sau prin biopsie pulmonară chirurgicală. Rezultatele CT tipice sunt descrise mai jos. Corelaţia histopatologică cu IPF este pneumonia interstiţială obişnuită (UIP), un model eterogen temporal şi spaţial de grupuri împrăştiate de depunere de colagen matur şi distrugerea peretelui alveolar intercalate cu zone de arhitectură alveolară normală. Aceste grupuri de fibroză în curs se numesc focare fibroblastice şi conţin atât fibroblaste, cât şi miofibroblaste; celulele inflamatorii pot fi prezente, dar sunt de obicei rare.

Etiologie şi epidemiologie

În comparaţie cu BPOC, IPF este o tulburare neobişnuită, cu o prevalenţă estimată de 18 la 100.000 de oameni în Statele Unite. Această boală are o predominanţă masculină şi se prezintă de obicei în deceniile a şasea până la a şaptea de viaţă (este rară la persoanele sub 50 de ani). Prin definiţie, termenul „idiopatic” indică faptul că niciuna dintre cauzele cunoscute ale bolii pulmonare parenchimatoase difuze nu este prezentă la un pacient individual. Factorii de risc majori includ expunerea la fumul de tutun, expunerile la mediu (de exemplu, praf de metal şi lemn), expunerile profesionale (în agricultură şi agricultură) şi infecţii virale cronice. Dincolo de expunerile la mediu, studiile recente implică în mod clar modificări genetice variante comune şi rare în dezvoltarea IPF. Variantele comune reprezintă aproximativ o treime din riscul de dezvoltare a FPI şi includ genele MUC5B şi TOLLIP. Asociaţiile cu alte tulburări, inclusiv emfizemul, boala de reflux gastroesofagian şi

obezitatea, rămân nedefinite. Caracteristicile clinice, imagistice şi histopatologice ale FPI pot fi imposibil de distins de bolile pulmonare parenchimatoase difuze de etiologie cunoscută. Prin urmare, este esenţial ca fiecărui pacient să se efectueze o anamneză amănunţită şi un examen fizic, deoarece tratamentul şi prognosticul diferă între FPI şi aceste alte tulburări interstiţiale.

Istoria naturală a FPI este în mod clasic una de progresie neîncetată, iar supravieţuirea mediană este de aproximativ 3 ani de la momentul diagnosticului. Cursul clinic este totuşi foarte eterogen şi poate reflecta fenotipuri separate ale bolii, mai degrabă decât progresia variabilă. Factorii de risc pentru progresia accelerată includ sexul, vârsta înaintată la diagnostic (>70 de ani), expunerea cumulativă la fumul de tutun şi severitatea bolii după simptome (scorul dispneei) sau evaluarea standardizată (extensia bolii radiografice, severitatea restricţiei pulmonare la testele funcţiei pulmonare, prezenţa hipertensiunii pulmonare). Combinarea acestor variabile predictive în algoritmi de notare, cum ar fi indicele GAP (Sex, Vârstă, Fiziologie [inclusiv FVC şi DLCO]) poate ajuta clinicianul să estimeze rata mortalităţii pe 1 an pentru un pacient cu FPI. Încercările ulterioare de a îmbunătăţi astfel de predicţii au examinat utilitatea biomarkerilor IPF. Un exemplu este concentraţia serică a metaloproteinazei matriceale 7, cu niveluri în creştere prevestind un rezultat mai rău. Alţi biomarkeri de prognostic mai puţin bine stabiliţi includ nivelurile serice ale periostinei monomerice, YKL-40 şi CCL18.

Un subgrup (5-15%) de pacienţi cu FPI va experimenta, de asemenea, o exacerbare acută a bolii, caracterizată printr-o deteriorare bruscă a simptomelor, a funcţiei pulmonare şi a anomaliilor radiografice. Specimenele patologice de la astfel de pacienţi relevă leziuni alveolare difuze în plus faţă de constatările UIP. Aceste episoade sunt asociate cu un prognostic prost, cu o supravieţuire mediană asociată de 3-4 luni.

Fiziopatologia

Fiziopatologia IPF şi corelaţia sa histopatologică UIP este un domeniu activ de cercetare cu promisiunea că o mai bună înţelegere a mecanismelor de bază ale acestei boli se va traduce în tratamente mai eficiente. Dovezile în creştere implică microleziune repetitivă a epiteliului alveolar urmată de repararea aberantă a rănilor ca mecanism predominant al patogenezei bolii. Defectele (atât genetice, cât şi dobândite) în celulele epiteliale alveolare de tip II cresc susceptibilitatea acestor celule la leziuni şi apoptoză şi, de asemenea, interferează cu capacitatea lor de regenerare. De exemplu, mutaţii genetice în proteinele specifice celulelor epiteliale alveolare de tip II, inclusiv proteinele surfactante A şi C, au fost identificate la indivizii cu fibroză pulmonară familială. Aceste mutaţii au ca rezultat defecte de proteine care induc stresul celular şi promovează moartea celulelor. În plus, mutaţiile în genele de menţinere a telomerilor (inclusiv TERT şi TERC) au ca rezultat scurtarea telomerilor şi afectează capacitatea de regenerare a epiteliului alveolar de tip II. În plus faţă de aceste studii genetice, studiile histopatologice şi biomarkeri ale pacienţilor cu IPF identifică în mod constant anomalii ale epiteliului alveolar, inclusiv denudarea şi/sau hiperplazia celulelor în zonele cu fibroză activă şi niveluri sistemice crescute de proteine surfactant. În cele din urmă, studiile pe animale confirmă că o leziune ţintită a celulei epiteliale alveolare de tip II

este suficientă pentru a provoca fibroză. În prezent, nu se ştie ce provocări de mediu sunt responsabile pentru microleziunea repetitivă a celulei epiteliale alveolare de tip II susceptibile (de unde denumirea idiopatică). Este probabil ca mai multe insulte diferite să contribuie. De exemplu, atât modelele animale, cât şi studiile pe oameni implică infecţia cronică cu herpesvirus ca un factor etiologic important la un subgrup de pacienţi. În plus, infecţiile virale acute contribuie probabil la exacerbările acute ale bolii.

În urma leziunii epiteliale, fibroblastele se acumulează în interstiţiul pulmonar şi se diferenţiază de obicei în miofibroblaste. Miofibroblastele sunt foarte contractile şi contribuie la distrugerea ţesuturilor. De asemenea, sunt responsabili pentru sinteza şi depunerea proteinelor matricei extracelulare, cum ar fi fibronectina şi colagenul. În vindecarea normală a rănilor, fibroblastele suferă apoptoză după restaurarea cu succes a unui epiteliu intact. În schimb, (mio)fibroblastele din IPF sunt rezistente la stimulii apoptotici, favorizând persistenţa acestora şi contribuind în cele din urmă la natura progresivă a bolii. Modul în care leziunile epiteliale iniţiază activarea (mio)fibroblastelor este un domeniu de studiu în curs. Cu toate acestea, dovezile actuale sugerează că celulele epiteliale alveolare de tip II deteriorate secretă mediatori profibrogeni, inclusiv factorul de creştere transformant-p (TGF-p), factorul de creştere a ţesutului conjunctiv şi factorul de creştere derivat din trombocite. Perturbarea epiteliului duce, de asemenea, la scurgeri de plasmă, activarea TGF-p, activarea cascadei de coagulare şi generarea de trombine, care poate activa fibroblastele prin scindarea receptorilor activaţi de protează. La rândul lor, mediatorii fibrogenici, împreună cu dezvoltarea unei matrice extracelulare rigide, reticulate, bogate în colagen, conduc diferenţierea miofibroblastelor şi rezistenţa la apoptoză.

În acest model de lucru de leziuni epiteliale, activarea miofibroblastelor şi repararea eşuată a rănilor, contribuţia celulelor inflamatorii la patogenia bolii rămâne controversată. În mod dezamăgitor, s-a descoperit că un studiu clinic amplu al combinaţiei unui regim antiinflamator de azatioprină şi prednison cu N-acetilcisteină pentru a suprima inflamaţia creşte riscul de deces şi spitalizare. Şi, de fapt, examinarea histopatologică a biopsiilor de ţesut de la pacienţii cu FPI dezvăluie de obicei un deficit de celule inflamatorii. Pe de altă parte, pare de neplăcut faptul că o leziune repetitivă a epiteliului alveolar nu ar duce la activarea unui răspuns imun. Modelele animale implică interacţiunea dintre monocite/macrofage recrutate şi celulele T reglatoare în patogeneza fibrozei pulmonare. În plus, multe studii au demonstrat că, în cazul insultei fibrotice, macrofagele activate sunt capabile să secrete mediatori pro-fibrotici, cum ar fi TGF-p (Tabelul 9-5).

TABELUL 9-5 Evenimente celulare implicate în leziuni pulmonare şi fibroză.

Micro-leziune repetitivă la un epiteliu aiveolar susceptibil de tip II

Răspuns inflamator indus de leziuni, inclusiv activarea celulelor T şi influxul mo no cyte/m aerofagi

Producţie/activare crescută a mediatorilor profibrotici, inclusiv TGF-p, CTGF şi PDGF

Acumularea şi activarea broblastelor (mio)fi rezistente la apoptoză şi contractile

Depunerea matricei extracelulare reticulate rigide cu distrugere tisulară

Eşecul reconstituirii celulelor epiteliale alveolare de tip II, ducând la bronşiolizare cu formarea de chisturi de tip fagure

Creşterea rezistenţei vasculare pulmonare secundară hipoxemiei şi remodelării vasculare, ducând la hipertensiune arterială pulmonară la un subgrup de pacienţi

În cele din urmă, perturbarea epiteliului alveolar cu o perturbare asociată a homeostaziei surfactantului, acumularea de proteine matricei extracelulare şi persistenţa miofibroblastelor rezistente la apoptoză contractilă au ca rezultat creşterea rigidităţii ţesuturilor, scăderea complianţei pulmonare şi o reducere a volumului pulmonar. Pe măsură ce acest ciclu progresează, există o distrugere alveolară continuă, cu suprafeţe mari de fibroză şi spaţii aeriene reziduale căptuşite de epiteliu cuboidal care provine din celulele bazale ale căilor respiratorii. Acest proces, cunoscut sub denumirea de bronhiolizare, duce la dezvoltarea unor chisturi de tip fagure care pot fi apreciate atât la specimenele patologice, cât şi la imagistica radiografică. Odată cu distrugerea alveolară, apar modificări vasculare pulmonare. Aceste modificări pot fi precipitate prin obliterarea neregulată a patului vascular însoţitor şi prin vasoconstricţie hipoxemică. Fiziologia alterată rezultată include rezistenţa vasculară pulmonară crescută, hipertensiunea arterială pulmonară şi întinderea inimii drepte. Tabelul 9-6 rezumă fiziopatologia bolilor pulmonare interstiţiale.

TABELUL 9—6 Fiziopatologia bolilor pulmonare interstiţiale.

Scăderea complianţei pulmonare

Plămânii sunt mai rigizi şi mai rezistenţi la expansiune (Figura 9 8)

Curba de complianţă pulmonară este deplasată în jos şi la dreapta (Figura 9-20)

Presiunea statică de recunoaştere este crescută la capacitatea totală H ung ng (TLC) (datorită forţelor elastice crescute)

Munca de respiraţie este crescută

Scăderea volumelor pulmonare ca urmare a scăderii complianţei pulmonare

TLC, capacitatea vitală (VC), capacitatea reziduală funcţională (FRC) şi volumul rezidual (RV) sunt proporţionali/ reduse

Volumele curente sunt reduse (Figura 9-10}

AI veo la rve nt i I at io n ia este ma I nta în ed de rata crescută de re piraţie (Figura 9-10)

Tulburări în schimbul de gaze

Natura neuniformă a fibrozei duce la neomogenitate severă în ventilaţie

Neomogenitatea regională cauzează nepotrivirea ventilației și perfuziei cu deplasarea către regiunile V/Q scăzute, inclusiv zonele de ventilație absentă (șunt)

Aa £PO a crescut? secundar regiunilor joase, cu hipoxemie în cazurile severe

Scăderea capacității de difuzie pulmonară (DLCO) din cauza pereților alveolari îngroșați și a pierderii capilarelor pulmonare, ceea ce duce la o reducere a suprafeței capilare pulmonare

Hipoxemia tipică exacerbată de exercițiu (Fi g i- 9 2 4)

PaCO, de obicei normală sau scăzută din cauza ventilației minute crescute; hipercardia în fibroza pulmonară idiopatică pură (IPF) indică o boală foarte avansată

Hipertensiunea arterială pulmonară

Scăderea suprafeței capilare pulmonare

Creșterea rezistenței vasculare pulmonare din FRC redus

Neomogenitatea ventilației ca folosește hipoxia veolară regională a I cu vasoconstricție pulmonară hipoxică în consecință

Exacerbație marcată cu exercițiu de i nabiitate pentru recrutarea de noi vase

Manifestări clinice

Simptome și semne

Tuse – O tuse intermitentă, iritantă, neproductivă este adesea primul simptom al FPI. Poate fi refractar la terapia antitusivă. Mecanismul este probabil multifactorial, cu afectarea fibrotică a unităților respiratorii terminale provocând distorsiuni bronșice și bronșiolare, ceea ce duce la modificări atât în fibrele nervoase stimulatoare cât și inhibitorii implicate în reflexele tusei. Deși celulele epiteliale pot fi rănite, hipersecreția de mucus și o tuse productivă nu sunt de obicei observate la începutul bolii.

Dispneea și tahipneea - Factori multipli contribuie la dispneea la pacienții cu FPI. Fibroza parenchimului pulmonar scade complianța pulmonară; în combinație cu modificări ale turnover-ului surfactantului, crește presiunea de dilatare necesară pentru a umfla plămânii, la fel ca și munca de respirație. Stimuli crescuti de la fibrele C din pereții alveolari fibrotici sau receptorii de întindere din peretele toracic pot simți forța crescută necesară pentru a umfla plămânii mai puțin complianți. Tahipneea rezultă din creșterea stimulilor receptorilor senzoriali pulmonari și din încercarea de a menține o ventilație minut alveolară normală (și, prin urmare, PaCO2 normală) pe măsură ce volumele pulmonare scad. Un model de respirație rapidă și superficială reduce, de asemenea, munca de ventilație în fața reculului elastic pulmonar crescut. Patul capilar diminuat și membrana alveolo-capilară îngroșată

contribuie la hipoxemie la efort. În boala avansată, schimbul de gaze alterat cu nepotrivire severă V/Q poate produce hipoxemie în repaus.

Crestături inspiratorii — Crăpăturile inspiratorii fine şi uscate sunt frecvente şi reflectă deschiderea succesivă la inspiraţie a unităţilor respiratorii care s-au prăbuşit din cauza fibrozei şi a pierderii surfactantului normal.

Clubbing digital—Clushingul degetelor de la mâini şi de la picioare este o constatare comună, dar cauza este necunoscută. Nu există nicio legătură stabilită cu vreo variabilă fiziologică specifică, inclusiv hipoxemia.

Examenul cardiac - Ca şi în cazul hipoxemiei din alte cauze, examenul cardiac poate evidenţia dovezi de hipertensiune pulmonară cu un sunet proeminent de închidere a valvei pulmonare (P2). Aceasta poate fi însoţită de supraîncărcare sau decompensare a inimii drepte, cu presiune venoasă jugulară crescută, suflu de regurgitare tricuspidiană sau un al treilea zgomot al inimii pe partea dreaptă (S3).

Imagistica

Rezultatele caracteristice ale radiografiei toracice includ volume pulmonare reduse cu opacităţi reticulare crescute proeminente la periferia plămânului şi pierderea definiţiei structurilor vasculare, diafragmelor şi marginii cardiace. Fibroza care înconjoară spaţiile aeriene mici extinse este văzută ca un fagure de miere. În cazul hipertensiunii pulmonare, arterele pulmonare centrale pot fi mărite. Constatările tipice CT toracice includ îngroşarea difuză a septului, creşterea opacităţilor reticulare subpleurale, bronşiectazii de tracţiune cu feston pleural şi spaţii aeriene subpleurale, grupate, mici (3-10 mm) chistice (fagure de miere). Opacităţile sticlei şlefuite sunt de obicei absente.

Teste ale funcţiei pulmonare

Fibroza pulmonară produce de obicei un model ventilator restrictiv, cu reduceri ale TLC, FEV1 şi FVC, menţinând în acelaşi timp un raport păstrat sau chiar crescut de VEMS/FVC (FEV1%) (vezi Figura 9-20). Recul elastic crescut produce debite expiratorii normale până la crescute atunci când este ajustată pentru volumul pulmonar. DLCO în fibroza pulmonară este redus progresiv în funcţie de obliterarea fibrotică a capilarelor pulmonare.

Gaze din sângele arterial

Hipoxemia este frecventă în FPI avansat. Rezultă din natura neuniformă a fibrozei, care provoacă o variabilitate extremă a complianţei regionale şi a ventilaţiei, ducând la nepotrivirea v/Q proeminentă, mutată către rapoarte v/Q scăzute. Debitul cardiac tinde să fie scăzut, ceea ce reduce PO2 venos mixt (PmvO2). Insuficienţa difuziei creşte odată cu severitatea fibrozei, dar rareori contribuie la hipoxemia de repaus. Deteriorarea difuziei contribuie, de asemenea, la oxigenarea anormală şi este o contribuţie semnificativă la desaturarea indusă de efort atunci când combinaţia dintre o PmvO2 scăzută şi un timp de tranzit capilar redus limitează încărcarea cu oxigen a hemoglobinei (Figura 9-24). PCO2

arterială este de obicei scăzută din cauza ventilaţiei crescute din cauza hipoxiei şi a stimulilor iritanţi ai fibrozei pulmonare. Numai în stadiile ulterioare ale bolii, când recul elastic pulmonar crescut şi munca de respiraţie împiedică ventilaţia adecvată, PaCO2 creşte peste normal. Hipercapnia este un semn grav, care implică incapacitatea de a menţine o ventilaţie alveolară adecvată ca urmare a efortului respirator în exces.

FIGURA 9—24 Modificarea PaO2 de-a lungul capilarului pulmonar. Timpul de tranzit tipic în repaus pentru un eritrocit printr-un capilar alveolar este de 0,75 secunde. În plămânul normal, diferenţa de presiune parţială şi viteza de difuzie a O2 peste bariera alveolo-capilară asigură saturaţia completă a hemoglobinei în 0,25 secunde. Chiar şi cu timpul de tranzit capilar mai scurt al efortului, plămânul normal permite saturarea completă a hemoglobinei în capilarul alveolar. Dacă bariera alveolo-capilară este îngroşată, ca în fibroza pulmonară, şi în special dacă punctul de plecare (PO2 venos mixt) este redus, difuzia diminuată în timpul scurtării timpului de tranzit capilar va determina ca sângele alveolar-capilar final să nu fie complet saturat cu O2. O desaturare mai mare va avea loc cu exerciţiul progresiv, deoarece extracţia periferică scade şi mai mult PO2 venoasă mixtă. (Redesenat, cu permisiune, din West JB. West's Pulmonary Phophysiology: The Essentials, ed. a 9-a. Lippincott Williams & Wilkins, 2017.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum afectează boala pulmonară interstiţială funcţia pulmonară?

Numiţi cinci evenimente din fiziopatologia pulmonară idiopatică

fibroză.

Numiţi opt simptome şi semne ale fibrozei pulmonare idiopatice.

EDEM PULMONAR

Prezentare clinică

Edemul pulmonar este acumularea de lichid în exces în compartimentul extravascular al plămânilor, în principal în spaţiile interstiţiului şi alveolare. Această acumulare poate apărea lent, ca la un pacient cu insuficienţă renală ocultă, sau de urgenţă, ca în insuficienţa ventriculară stângă după un infarct miocardic acut. Edemul pulmonar se prezintă cel mai frecvent cu dispnee. Dispneea este o respiraţie percepută de un pacient ca fiind atât inconfortabilă, cât şi anxioasă şi disproporţionată faţă de nivelul de activitate. Dispneea din edem pulmonar poate fi prezentă numai la efort, sau pacientul poate prezenta dispnee în repaus. În cazuri severe, edemul pulmonar poate fi însoţit de lichid de edem în spută şi poate provoca insuficienţă respiratorie acută.

Etiologie

Edemul pulmonar este o problemă frecventă asociată cu o varietate de afecţiuni medicale (Tabelul 9-7). În lumina acestor cauze multiple, este util să ne gândim la edemul pulmonar în termeni de principii fiziologice care stau la baza.

TABELUL 9—7 Cauzele edemului pulmonar după principiul fiziologic.

Creşterea presiunii hidrostatice capilare pulmonare

Disfuncţie ventriculară stângă, acută sau cronică

Ischemie sau infarct miocardic

Insuficienţă cardiacă, sistolică sau diastolică

Obstrucţia fluxului atrial stâng

Stenoza valvei mitrale

Mixom atrial

Supraîncărcare de volum intravascular

Expansiunea volumului iatrogen

Insuficienţă renală

Scăderea presiunii coloid osmotice plasmatice

Hipoalbuminemia

Sindromul nefrotic

Insuficienţă hepatică

Scăderea presiunii interstiţiale

Laringospasm cu eforturi inspiratorii maxime

Reexpansiunea rapidă a plămânului colaps

Creşterea permeabilităţii endoteliale capilare pulmonare

Pneumonie infecţioasă

Bacteremia

Sepsis

Traumatism nontoracic însoţit de hipotensiune („plămân de şoc”)

Pancreatită acută

Coagulare intravasculară diseminată

În urma bypass-ului cardiopulmonar

Leziuni pulmonare acute legate de transfuzii

Creşterea permeabilităţii epiteliale alveolare

Aspiraţia conţinutului gastric acid

Toxine inhalate: oxigen, fosgen, clor, fum

Aproape-înec şi înec

Scăderea clearance-ului limfatic

Obstrucţia limfaticului intrapulmonar prin răspândirea limfangitică a carcinomului

Masa centrală sau carcinom care obstrucţionează limfatice

Perturbarea limfatică prin intervenţii chirurgicale, traumatisme, radioterapie, inflamaţie

Mecanisme care contribuie multiple sau incert

Neurogen

Asociat la mare altitudine

Supradozaj de narcotice

Asociat tocolitic

Fiziopatologia

Toate vasele de sânge se scurg; în condiţii normale, fluidul se mişcă între vasele de sânge şi spaţiile din jurul lor, în timp ce fluxul de proteine este minim. La omul adult, capilarele pulmonare sunt locul principal al fluxului de lichid din sistemul vascular pulmonar. Ecuaţia Starling—(Jv « K ([Pc - Pi] - o[nc - ni]) —descrie mişcarea fluidului între capilarele pulmonare şi compartimentul extravascular pulmonar. Fluxul de lichid printr-o membrană semipermeabilă (Jv) este legat de permeabilitatea inerentă a membranei la fluid (K = coeficientul de filtrare a fluidului al capilarului) şi coeficientul de endomolecul capilarului = coeficientul endomolecular al capilarului endoteliul capilar), precum şi gradienţii de presiune oncotică hidrostatică şi coloidală de-a lungul membranei (Pc = presiunea hidrostatică capilară; Pi = presiunea hidrostatică interstiţială; nc şi ni sunt presiunile oncotice capilare şi, respectiv, coloidale interstiţiale).

În condiţii normale, există un flux net din vasele de sânge în spaţiul interstiţial datorită următoarei dinamici a presiunii:

Presiunea hidrostatică capilară pulmonară depăşeşte presiunea hidrostatică interstiţială; prin urmare, forţele hidrostatice favorizează mişcarea fluidului din capilare în spaţiul interstiţial.

Presiunea oncotică a coloidului capilar pulmonar depăşeşte presiunea oncotică a coloidului interstiţial, favorizând mişcarea fluidului din spaţiul interstiţial în capilare.

Efectul forţelor hidrostatice este mai mare decât cel al forţelor oncotice coloide; astfel, există o mişcare netă a fluidului din capilare în spaţiile interstiţiale. Rata netă de mişcare a fluidului din capilarele pulmonare în condiţii normale este de aproximativ 15-20 ml/h, reprezentând mai puţin de 0,01% din fluxul sanguin pulmonar.

Alveolele au mecanisme homeostatice pentru a proteja împotriva lichidului extravascular din spaţiul interstiţial. Epiteliul alveolar formează o barieră celulară strânsă care este aproape impermeabilă la trecerea proteinelor în spaţiul alveolar. Restricţionarea proteinelor din spaţiu menţine o presiune oncotică coloidală mai mare în interstiţiu. În plus, celulele epiteliale alveolare transportă activ sodiul din alveole. Ambele mecanisme creează gradienţi care favorizează mişcarea lichidului din spaţiul alveolar în interstiţiu, menţinând funcţia alveolară.

Sistemul limfatic pulmonar ajută, de asemenea, la prevenirea acumulării de lichid extravascular în interstiţiu în condiţii normale. Lichidul din spaţiul interstiţial pulmonar este îndepărtat de vasele limfatice pericapilare. Aceste vase nu intră în peretele alveolar şi sunt astfel numite „juxta-alveolar". În plus, interstiţiul pericapilar este învecinat cu interstiţiul perivascular şi peribronşic. Presiunea interstiţială în aceste zone mai centrale este negativă în raport cu interstiţiul pericapilar, astfel încât fluidul urmăreşte central departe de spaţiile aeriene. De fapt, interstiţiul perivascular şi peribronhiolar acţionează ca un bazin pentru lichid şi poate găzdui aproximativ 500 ml cu o creştere neglijabilă a presiunii hidrostatice interstiţiale. Deoarece acest fluid este epuizat de proteine în raport cu sângele, forţele osmotice favorizează resorbţia din interstiţiu în vasele de sânge adiacente acestor zone centrale. Acesta este locul principal de resorbţie a lichidului din interstiţiul perivascular şi peribronhiolar. Lichidul edemului poate urmări mai departe în mediastin, unde este preluat de limfaticele mediastinale. Interstiţiul perivascular şi peribronhiolar este, de asemenea, învecinat cu septurile interlobulare şi cu pleura viscerală. La unii pacienţi, o cantitate semnificativă de lichid tranzitează prin pleura viscerală în spaţiul pleural, unde există o resorbţie de mare capacitate prin porii de pe pleura parietală în limfatice pleurale parietale. Viteza de resorbţie a lichidului de către sistemul limfatic este de obicei suficientă pentru a preveni acumularea de lichid în interstiţiu şi spaţiile alveolare.

Edemul pulmonar apare atunci când lichidul care iese din spaţiul vascular pulmonar depăşeşte capacitatea de clearance-ul lichidului. La un nivel critic nedefinit după ce interstiţiul perivascular şi peribronhiolar a fost umplut, presiunea hidrostatică interstiţială crescută determină pătrunderea lichidului de edem în spaţiul alveolar (Figura 9-25). Calea în spaţiul alveolar rămâne necunoscută, dar se crede că are loc prin flux în vrac. Edemul pulmonar poate apărea în mai multe condiţii:

FIGURA 9—25 Etape în acumularea lichidului de edem pulmonar. Cele trei coloane reprezintă trei vederi anatomice ale acumulării progresive de lichid de edem pulmonar. De la stânga la dreapta, coloanele reprezintă o secţiune transversală a fasciculului bronhovascular care arată ţesutul conjunctiv lax care înconjoară artera pulmonară şi peretele bronşic, o secţiune transversală de alveole fixate în inflaţie şi capilarul pulmonar în secţiune transversală. Prima etapă este o acumulare excentrică de lichid în spaţiul interstiţial pericapilar. Limitarea lichidului de edem la o parte a capilarului pulmonar menţine transferul de gaz mai bine decât acumularea simetrică. Când formarea lichidului edem depăşeşte îndepărtarea limfatică, acesta dilată interstiţiul peribronhovascular. În acest stadiu, nu există inundaţii alveolare, dar există o umplere în semilună de alveole. A treia etapă este inundarea alveolară. Reţineţi că fiecare alveola individuală este fie total inundată, fie are umplere minimă în semilună. Acest model apare probabil deoarece edemul alveolar interferează cu surfactantul şi, peste un anumit prag, există o creştere a forţelor de suprafaţă care creşte foarte mult presiunea transmurală şi provoacă inundaţii. (Redesenat, cu permisiune, din Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology, ed. a 8-a. Copyright Elsevier, 2016.)

1. Creste gradientul de presiune hidrostatica (pulmonar crescut

presiune hidrostatică capilară). Edemul pulmonar care apare în această situaţie este denumit edem pulmonar cardiogen sau hidrostatic. Acesta este în primul rând un proces mecanic care are ca rezultat un ultrafiltrat de plasmă. Lichidul pentru edeme în această situaţie are un conţinut de proteine relativ scăzut, în general mai puţin de 60% din conţinutul de proteine plasmatice al unui pacient. La indivizii normali, presiunea capilară pulmonară (adică, presiunea capilară pulmonară în pană) trebuie să depăşească aproximativ 20 mm Hg înainte ca lichidul care părăseşte spaţiul vascular să depăşească rata de resorbţie. Edemul pulmonar cardiogen sau hidrostatic rezultă în mod clasic din

presiunea venoasă pulmonară şi atrială stângă crescută, rezultată din insuficienţa sistolica sau diastolică a ventriculului stâng, precum şi din boala valvei aortice sau mitrale.

Creşte permeabilitatea celulelor endoteliale vasculare şi/sau a celulelor epiteliale alveolare. Edemul pulmonar care apare în această situaţie este denumit edem pulmonar necardiogen sau cu permeabilitate crescută. Permeabilitatea barierei endoteliale sau epiteliale poate creşte ca urmare a leziunii celulare. Activarea locală sau sistemică a cascadelor inflamatorii iniţiază de obicei disfuncţia atât a barierelor endoteliale, cât şi a celor epiteliale. În urma rănirii acestor celule, atât permeabilitatea fluidelor, cât şi a proteinelor cresc, deşi pot exista mici modificări ale presiunii hidrostatice. În condiţii de permeabilitate crescută a membranei, lichidul de edem are un conţinut de proteine similar cu lichidul intravascular, în general cel puţin 70% din conţinutul de proteine plasmatice. Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) simbolizează acest tip de edem pulmonar (discuţie detaliată mai jos).

Gradientul de presiune oncotică scade (presiune oncotică coloidală plasmatică scăzută). Lichidul pentru edeme în această situaţie are un conţinut relativ scăzut de proteine. Hipoalbuminemia datorată bolii prelungite sau sindromului nefrotic poate provoca acest tip de edem pulmonar.

Drenajul limfatic este afectat. Această formă de edem pulmonar este rară, dar poate fi observată cu obstrucţia fizică a sistemului limfatic din cauza malignităţii (limfom) sau a infecţiei (histoplasmoză, tuberculoză), din obliterarea limfaticelor din cauza radioterapiei pentru cancerul de sân sau pulmonar sau din cauze idiopatice (sindromul unghiei galbene).

Edemul pulmonar hidrostatic şi de permeabilitate nu se exclud reciproc şi, de fapt, pot fi strâns legate. Edemul pulmonar apare atunci când presiunea hidrostatică este excesivă pentru o anumită permeabilitate capilară şi pentru o anumită rată de clearance a lichidului interstiţial. De exemplu, în prezenţa endoteliului capilar deteriorat, creşterile mici ale unui gradient de presiune hidrostatică, altfel normal, pot determina creşteri mari ale formării edemului. În mod similar, dacă bariera alveolo-epitelială este deteriorată, chiar şi fluxul iniţial de lichid printr-un endoteliu capilar intact poate provoca umplerea alveolară.

SDRA este exemplul arhetipal de edem cu permeabilitate crescută. În timp ce patofiziologia de bază este complexă, mecanismul fundamental este o perturbare mediată de inflamaţie a barierei alveolo-capilare. Prin pierderea integrităţii barierei endoteliale şi epiteliale, mecanismele homeostatice normale ale echilibrului fluidelor sunt perturbate, iar lichidul bogat în proteine se acumulează în spaţiul alveolar. Această pierdere a integrităţii poate rezulta din lezarea directă a epiteliului alveolar în urma activării locale a inflamaţiei de către toxine inhalate sau infecţie pulmonară sau poate apărea după lezarea primară a endoteliului capilar pulmonar ca urmare a activării sistemice a inflamaţiei de către toxinele circulante, ca în sepsis sau pancreatită. Acest lucru este în contrast cu edemul pulmonar cardiogen, în care atât epiteliul alveolar, cât şi endoteliul capilar sunt de obicei intacte. Există o gamă largă de entităţi clinice care pot duce la SDRA, inclusiv unele cu

permeabilitate endotelială capilară pulmonară crescută şi altele cu permeabilitate epitelială alveolară crescută (vezi Tabelul 9-7). Aceste procese diverse din punct de vedere patologic pot fi grupate împreună în sindromul SDRA deoarece au o cale finală comună a leziunii barierei alveolo-capilare, care are ca rezultat modificări caracteristice ale mecanicii pulmonare şi ale funcţiei pulmonare.

SDRA este produsul secundar al unui răspuns inflamator dereglat al plămânilor la o ofensă vătămătoare. Indiferent dacă vătămarea are loc direct sau indirect, insulta activează răspunsul imun înnăscut prin celulele imune rezidente, cum ar fi macrofagul alveolar. Aceste celule recunosc atât factorii exogeni, cum ar fi cei derivaţi din microorganisme, cât şi factorii endogeni, elaboraţi prin leziuni celulare locale sau la distanţă, prin receptori de „recunoaştere a modelului" (de exemplu, receptori de tip toll-like). Activarea receptorilor stimulează răspunsurile proinflamatorii. Prin eliberarea de citokine şi chemokine, cum ar fi IL-1B, TNF, IL-6 şi IL-8, celulele inflamatorii circulante, inclusiv neutrofilele şi monocitele, sunt recrutate în plămâni şi sunt supuse unei activări care potenţează şi mai mult semnalul proinflamator. Propagarea acestei cascade inflamatorii are ca rezultat leziuni tisulare directe şi indirecte prin eliberarea unei varietăţi de factori, inclusiv alte citokine şi chemokine, proteaze, eicosanoide şi specii reactive de oxigen. Pierderea integrităţii barierei ca urmare a leziunii atât a epiteliului alveolar, cât şi a endoteliului capilar duce în cele din urmă la scurgerea lichidului bogat în proteine în spaţiile alveolare din tot plămânul. Acolo, lichidul de edem inactivează surfactantul, crescând tensiunea superficială cu instabilitate alveolară şi atelectazie. Creşterea tensiunii superficiale scade presiunea hidrostatică interstiţială, favorizând în continuare mişcarea fluidului în alveole. Pierderea activităţii surfactantului şi umplerea spaţiilor aeriene provoacă tulburări fiziologice semnificative care caracterizează ARDS, inclusiv scăderea complianţei pulmonare şi a volumului pulmonar şi hipoxemie severă (secundară v/Q scăzut şi şunt).

Histopatologia edemului pulmonar cu permeabilitate crescută reflectă perturbarea inflamatorie a barierei alveolo-capilare. În general, plămânii sunt edematoşi şi grei. Suprafaţa pare violacee, iar lichidul hemoragic emană din suprafaţa pleurală tăiată. Microscopic, există infiltrare a septurilor interalveolare şi a interstiţiului de către celulele inflamatorii şi eritrocite. Pneumocitele de tip I sunt deteriorate, lăsând o barieră alveolară denudată. Foi de material cu colorare roz, cunoscute sub denumirea de membrane hialine, căptuşesc membrana de subsol denudată. Compuse din resturi celulare şi proteine plasmatice (inclusiv fibrină), aceste membrane hialine sunt semnul distinctiv al leziunii alveolare difuze a SDRA. La unii pacienţi, leziunea barierei alveolo-capilare progresează la fibroză; la alţi pacienţi supravieţuitori, poate apărea recuperarea completă cu regenerarea unui epiteliu alveolar intact din pneumocitele reziduale de tip II.

Manifestări clinice

Edemul pulmonar cardiogen şi necardiogen duc ambele la creşterea apei pulmonare extravasculare şi ambele pot duce la insuficienţă respiratorie. Având în vedere diferenţele de fiziopatologie, nu este de mirare că manifestările clinice sunt foarte diferite în cele două sindroame.

Edem pulmonar hidrostatic crescut (Edem pulmonar cardiogen)

Creşterile precoce ale presiunii venoase pulmonare pot fi asimptomatice. Pacientul poate observa doar o uşoară dispnee de efort sau o tuse neproductivă stimulată de activarea receptorilor iritanţi cuplati cu fibre C. Ortopneea şi dispneea paroxistică nocturnă apar atunci când poziţia în decubit a pacientului permite redistribuirea sângelui sau a lichidului edem de la extremităţile inferioare în circulaţia venoasă, crescând astfel volumul sanguin toracic şi presiunile venoase pulmonare.

Semnele clinice încep cu acumularea de lichid interstiţial. Examinarea cardiacă poate evidenţia un al treilea zgomot cardiac, dar există puţine descoperiri pulmonare în edemul pur interstiţial. Evidenţele timpurii ale edemului interstiţial pot fi apreciate pe o radiografie toracică ca o creştere a calibrului vaselor lobului superior („redistribuţie vasculară pulmonară") şi ca lichid acumulat în spaţiile perivasculare şi peribronşice („cuffing"). Radiografia toracică poate prezenta, de asemenea, linii Kerley B, care reprezintă lichid în septurile interlobulare. Odată cu creşterea edemului interstiţial, complianţa pulmonară scade, iar pacientul începe să respire mai rapid şi mai superficial pentru a se adapta la munca elastică crescută a respiraţiei. Pe măsură ce începe inundarea alveolară, există scăderi suplimentare ale volumului pulmonar şi ale complianţei pulmonare. Cu unele alveole umplute cu lichid, există o creştere a fracţiei de plămân care este perfuzată, dar slab ventilată. Această schimbare către rapoarte v/Q scăzute determină o creştere a Aa APG2, dacă nu chiar o hipoxemie sinceră. Oxigenul suplimentar corectează hipoxemia, cu condiţia să existe absenţa şuntului. PaCG2 este adesea normal sau scăzut, reflectând dorinţa crescută de a respira. Pacientul poate deveni transpirat şi cianotic. Sputa poate deveni roz, lichid spumos pentru edem. Este roz din cauza hemoragiei capilare rezultate din presiunea venoasă pulmonară ridicată. Auscultarea dezvăluie crestături inspiratorii în principal la baze, unde presiunea hidrostatică este cea mai mare, dar potenţial în ambii plămâni. Pot apărea Rhonchi şi wheezing („astm cardiac"). Gn radiografia toracică, acumularea de lichid în spaţiile interstiţioase şi alveolare are ca rezultat dezvoltarea opacităţilor perihilare bilaterale.

Edem pulmonar cu permeabilitate crescută (Edem pulmonar necardiogen)

Cea mai frecventă formă de edem pulmonar cu permeabilitate crescută este SDRA. Conform definiţiei consensuale de la Berlin, SDRA se caracterizează prin debut acut (<7 zile) de infiltrate pulmonare radiografice bilaterale şi insuficienţă respiratorie care nu este complet explicată prin insuficienţă cardiacă sau supraîncărcare de volum, cu o afectare asociată a oxigenării definită ca un raport PaG2/FiG2 de 300 sau mai puţin. Severitatea SDRA este definită de severitatea deteriorării oxigenării. SDRA uşoară, moderată şi severă sunt definite de rapoarte PaG2/FiG2 de 200-300 mm Hg, 100-200 mm Hg şi, respectiv, mai puţin de 100 mm Hg. SDRA este calea comună finală a unui număr de afecţiuni medicale grave diferite, toate acestea ducând la creşterea scurgerii capilare pulmonare. Gama de prezentări clinice include toate diagnosticele din UTI pentru adulţi, inclusiv sepsis, pneumonie, pancreatită, aspiraţie de conţinut gastric, şoc, contuzie pulmonară, traumatism nontoracic,

inhalare toxică, aproape înec şi transfuzii multiple de sânge. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu SDRA au iniţial sindrom de sepsis.

Deşi mecanismul de leziune variază, deteriorarea celulelor endoteliale capilare şi a celulelor epiteliale alveolare este frecventă în ARDS, indiferent de cauză. După insulta iniţială (de exemplu, un episod de bacteriemie de grad înalt), există, în general, o perioadă de stabilitate, care reflectă timpul necesar pentru ca mediatorii proinflamatori eliberaţi din celulele inflamatorii stimulate să provoace leziuni. Deteriorarea celulelor endoteliale şi epiteliale determină creşterea permeabilităţii vasculare şi reducerea producţiei şi activităţii surfactantului. Aceste anomalii duc la edem pulmonar interstiţial şi alveolar, colaps alveolar, o creştere semnificativă a forţelor de suprafaţă, complianţă pulmonară redusă semnificativ şi hipoxemie. În primele 24-48 de ore după insultă, pacientul poate prezenta o activitate respiratorie crescută, manifestată prin dispnee şi tahipnee, dar fără anomalii la radiografie toracică. În această etapă incipientă, creşterea Aa APO2 reflectă edem alveolar cu nepotrivirea v/Q mutată la rapoarte v/Q scăzute, care pot fi de obicei corectate prin creşterea FiO2 şi creşterea ventilaţiei minute. Tabloul clinic se poate îmbunătăţi sau poate exista o scădere suplimentară a complianţei şi perturbarea capilarelor pulmonare, ducând la zone de şunt adevărat şi hipoxemie refractară. Combinaţia dintre munca crescută a respiraţiei şi hipoxemie progresivă necesită de obicei ventilaţie mecanică. Deoarece procesul de bază este eterogen, există plămâni cu aspect normal adiacent plămânului atelectatic sau consolidat. Prin urmare, ventilarea pacienţilor la volume curente tipice poate supradistinde alveolele normale, poate reduce fluxul sanguin în zonele cu ventilaţie adecvată şi poate precipita leziuni pulmonare suplimentare („volu-trauma”).

Hipoxemia poate fi profundă în SDRA şi este urmată de obicei câteva zile mai târziu de hipercapnie din cauza creşterii ventilaţiei spaţiului mort. Din punct de vedere radiografic, pot exista opacităţi alveolare neregulate sau „albire” a plămânilor, reprezentând umplerea alveolară confluentă difuză. Din punct de vedere patologic, se observă leziuni alveolare difuze, caracterizate prin infiltrarea celulelor inflamatorii şi formarea de membrane hialine. Mortalitatea este de 20-40%. Majoritatea pacienţilor mor din cauza unei complicaţii a bolii lor prezente, nu din cauza hipoxemiei refractare. Dintre cei care supravieţuiesc, majoritatea îşi vor recupera funcţia pulmonară aproape normală, dar recuperarea lor poate fi prelungită (6-12 luni). Un subgrup de supravieţuitori va dezvolta o nouă fibroză pulmonară sau o boală reactivă a căilor respiratorii.

PUNCTUL DE VERIFICARE

35. Ce patru factori sunt implicaţi în producerea edemului pulmonar? Cum sunt ele afectate în cauzele cardiogenice versus noncardiogene ale edemului pulmonar?

Care sunt cauzele comune ale edemului pulmonar noncardiogen?

Leziunile pulmonare cauzate de edemul pulmo-nar cu permeabilitate crescută sunt reversibile? Dacă da, cum?

Care sunt cele două motive majore pentru care ventilaţia mecanică este adesea necesară în edemul pulmonar sever?

EMBOLISIA PULMONARĂ

Prezentare clinică

Cuvântul englezesc „embolus" derivă dintr-un cuvânt grecesc care înseamnă „dop" sau „dop". O embolă pulmonară constă dintr-un material care are acces la sistemul venos şi apoi la circulaţia pulmonară. În cele din urmă, ajunge la un vas al cărui calibru este prea mic pentru a permite trecerea liberă unde formează un dop, ocluzând lumenul şi obstrucţionând perfuzia. Există multe tipuri de embolii pulmonare (Tabelul 9-8). Cel mai frecvent este tromboembolismul pulmonar, care apare atunci când trombii venosi, în principal de la extremităţile inferioare, migrează în circulaţia pulmonară. Reţineţi că este o funcţie normală a microcirculaţiei pulmonare pentru a preveni intrarea materialului embolic în sistemul arterial sistemic. Plămânii posedă atât o capacitate funcţională în exces, cât şi o aport vascular redundant, permiţându-le să filtreze un număr semnificativ de trombi şi agregate plachetare cu impact minim asupra funcţiei pulmonare sau hemodinamicii. Cu toate acestea, tromboembolii mari, sau o acumulare suficient de mare a celor mai mici, pot cauza afectarea substanţială a funcţiei cardiace şi respiratorii şi moartea.

TABELUL 9—8 Tipuri de embolii pulmonare.

Tromboembolia pulmonară este frecventă şi provoacă morbiditate semnificativă. Ele sunt găsite la autopsie la 25-50% dintre pacienţii spitalizaţi şi sunt considerate o cauză majoră de deces la o treime dintre aceştia. Cu toate acestea, diagnosticul se face antemortem în doar 10-20% din cazuri.

Etiologie şi epidemiologie

Embolia pulmonară (EP) şi tromboza venoasă profundă reprezintă un continuum al unei singure boli care a fost numită boală tromboembolă venoasă (TEV). TEV este o problemă comună, cu o incidenţă anuală de aproximativ 100 de cazuri noi la 100.000 de persoane. Riscul acestei tulburări creşte odată cu înaintarea în vârstă şi, de asemenea, diferă între etnii (cu cea mai mare incidenţă la afro-americani). În plus, embolia pulmonară reprezintă aproximativ 510% din decesele în spital, ceea ce face ca această tulburare să fie cauza principală a mortalităţii în spital.

Tromboembolii care cauzează PE aproape niciodată nu îşi au originea în circulaţia pulmonară; ajung acolo dislocandu-se din locul lor de origine si calatorind prin circulatia venoasa. Peste 95% dintre tromboembolii pulmonari provin din trombi din venele profunde ale extremităţii inferioare: venele poplitee, femurale şi iliace. Tromboza venoasă sub venele poplitee sau care apare în venele superficiale ale piciorului este obişnuită din punct de

vedere clinic, dar nu este un factor de risc pentru tromboembolismul pulmonar, deoarece trombii din aceste locaţii migrează rar în circulaţia pulmonară fără a se extinde mai întâi deasupra genunchiului. Deoarece mai puţin de 20% din trombii gambei se vor extinde în venele poplitee, trombi izolaţi ale gambei pot fi observaţi cu teste în serie pentru a exclude extinderea în sistemul profund proximal. Trombozele venoase apar ocazional în extremităţile superioare sau în partea dreaptă a inimii; acest lucru se întâmplă cel mai frecvent în prezenţa cateterelor intravenoase sau a firelor de stimulare cardiacă şi poate avea o importanţă clinică crescândă pe măsură ce creşte utilizarea cateterelor intravenoase pe termen lung.

Factorii de risc pentru tromboembolismul pulmonar sunt, prin urmare, factorii de risc pentru dezvoltarea trombozei venoase în venele profunde ale picioarelor (tromboză venoasă profundă) (Tabelul 9-9). Patologul german Rudolf Virchow a descris aceşti factori de risc în 1856: staza venoasă, leziunea endotelială a peretelui vascular şi activarea crescută a sistemului de coagulare. Observaţiile sale rămân valabile şi astăzi.

TABELUL 9—9 Factori de risc pentru tromboza venoasă.

Stază venoasă crescută

Repaus la pat

Imobilizare, mai ales după intervenţii chirurgicale ortopedice

Stări de debit cardiac scăzut

Sarcina

Obezitatea

Hipervâscozitate

Leziuni vasculare locale, în special tromboză anterioară cu valve incompetente

Catetere venoase centrale

Cresterea varstei

Coagulabilitate crescută

Leziuni tisulare: intervenţii chirurgicale, traumatisme, infarct miocardic

Malignitate

Prezenţa unui anticoagulant lupus/anticorp antifosfolipidic

Sindromul nefrotic

Utilizarea contraceptivelor orale, în special administrarea de estrogen

Tulburări de coagulare genetică: rezistență la proteina C activată (factor VLeiden}; mutație protrombină 2021OA; hiperhomocisteinemie; variantă termolabilă a metilentetra hidrofolat reductazei (MTHFR); deficiență de antitrombinei 111, proteină C sau cofactorul acesteia, proteina 5; fibrinogenul plasminogen;

Leziuni endoteliale

Plasarea cateterului intravenos

traume

Chirurgie

Tromboză venoasă profundă anterioară

Cel mai răspândit factor de risc la pacienții internați este staza de la imobilizare, în special la cei supuși procedurilor chirurgicale. Incidența trombozei venei de vițel la pacienții care nu primesc profilaxie anticoagulantă adecvată după protecția totală a genunchiului este raportată a fi de până la 84%; este de peste 50% după operația de șold sau prostatectomie. Riscul de tromboembolism pulmonar fatal la acești pacienți poate fi de până la 5%. Prin urmare, medicii care îngrijesc acești pacienți trebuie să fie conștienți de amploarea riscului și să instituie o terapie profilactică adecvată (Tabelele 9-9 și 9-10).

TABELUL 9-10 Riscul de tromboză venoasă profundă postoperatorie sau embolism pulmonar la pacienții care nu primesc profilaxie anticoagulantă.

Modificat și reprodus, cu permisiune, din Merii G. Update: profilaxia trombozei venoase profunde și emboliei pulmonare în chirurgia ortopedică. Med Clin North Am, 1993;77:397. Copyright © Elsevier.

Malignitatea și afectarea țesuturilor la intervenția chirurgicală sunt cele mai frecvente două cauze ale activării crescute a sistemului de coagulare. Leziunea endoteliului venos poate rezulta din staza cu hipoxie locală, inserarea cateterelor intravenoase sau leziuni mecanice în timpul intervenției chirurgicale sau traumatismului. Tromboza anterioară poate, de asemenea, deteriora valvele venoase și poate duce la incompetență venoasă, care favorizează staza.

Activarea sporită a cascadei de coagulare poate rezulta atât din tulburări dobândite (de exemplu, medicamente care conțin estrogeni, boli maligne) cât și din predispoziții genetice (trombofilii). Progresele permit acum identificarea tulburărilor genetice la până la o treime dintre pacienții neselectați cu tromboză venoasă și la mai mult de jumătate dintre pacienții cu tromboză familială (vezi Tabelul 9-9). Acum este clar că aceste variante genetice pot interacționa cu alți factori (de exemplu, oral

utilizarea contraceptivelor, deficiențe alimentare) pentru a crește riscul de tromboză.

Pe lângă aceşti factori de risc majori, studiile recente implică şi alţi factori de risc pentru dezvoltarea TEV: în special, tulburări inflamatorii precum boala Crohn, colita ulceroasă şi artrita reumatoidă; şi infecţii, cum ar fi infecţia tractului urinar, infecţia tractului respirator şi bacteriemia. Sindromul metabolic creşte şi riscul de TEV, în special prezenţa obezităţii abdominale. Mecanismele prin care aceşti alţi factori de risc cresc probabilitatea de TEV nu sunt clare, dar se presupune că inflamaţia sistemică reglează factorii procoagulanţi în acelaşi timp inhibă fibrinoliza. Obezitatea abdominală poate provoca, de asemenea, stază venoasă secundară creşterii presiunii abdominale.

Fiziopatologia

Trombii venoşi sunt alcătuiţi dintr-o masă friabilă de fibrină, cu multe eritrocite şi câteva leucocite şi trombocite prinse aleatoriu în matrice. Când un tromb venos călătoreşte în circulaţia pulmonară, provoacă o gamă largă de modificări patofiziologice (Tabelul 9-11).

TABELUL 9—11 Modificări patofiziologice în embolia pulmonară.

Modificări hemodinamice

Fiecare pacient cu o embolă pulmonară are un anumit grad de obstrucţie mecanică a circulaţiei arteriale pulmonare. Severitatea obstrucţiei mecanice depinde de sarcina de cheag, de reflexele neuroumorale stimulate de mediatorii eliberaţi din tromb şi de prezenţa sau absenţa bolii cardiopulmonare preexistente. Pacienţii fără boală cardiopulmonară preexistentă pot acomoda o ocluzie a până la aproximativ o treime din circulaţia pulmonară cu o creştere neglijabilă a rezistenţei vasculare pulmonare şi a presiunii arteriale pulmonare. Circulaţia pulmonară normală se adaptează la fluxul sanguin deviat prin recrutarea şi dilatarea vaselor arteriale pulmonare compliante (vezi Figura 9-13). Aceste mecanisme adaptative eşuează atunci când o proporţie mai mare a circulaţiei pulmonare este compromisă de embolii mai mari şi/sau de elaborarea de mediatori vasoconstrictori, moment în care creşte rezistenţa vasculară pulmonară şi presiunea arterială pulmonară. La pacienţii cu boală cardiopulmonară preexistentă, nu s-a demonstrat că creşterile presiunii arterelor pulmonare se corelează cu amploarea embolizării. Explicaţia probabilă este că mecanismele adaptive normale sunt ineficiente la pacienţii cu hipertensiune pulmonară preexistentă, făcându-i susceptibili la instabilitate semnificativă cu orice afectare ulterioară a vascularizaţiei pulmonare.

Emboliile mari care nu oclud complet vasele, în special la pacienţii cu funcţie cardiacă compromisă, pot provoca o creştere acută a rezistenţei vasculare pulmonare. Aceasta duce la o tensiune acută a ventriculului drept şi poate duce la o scădere fatală a debitului cardiac. Cea mai devastatoare şi de temut complicaţie a tromboembolismului pulmonar acut este ocluzia bruscă a tractului de ieşire pulmonară („embolie în şa”), reducând debitul cardiac la zero şi provocând colaps cardiovascular imediat şi deces. Astfel de prezentări dramatice apar în mai puţin de 5% din cazuri şi sunt în esenţă netratabile. Acestea servesc la evidenţierea importanţei prevenţiei primare a trombozei venoase.

Modificări ale ventilaţiei

Efectul imediat este generarea unei ventilaţii crescute în „spaţiu mort” (adică, regiuni ale plămânului cu Eqn02.jpg păstrat, dar absent Eqn03.jpg). Această creştere a spaţiului mort afectează eliminarea dioxidului de carbon cu efect minim asupra oxigenării. Cu toate acestea, în contextul tromboembolismului, pacienţii compensează de obicei creşterea ventilaţiei spaţiului mort prin creşterea ventilaţiei minute totale. De fapt, pacienţii supracompensează în mod clasic pentru creşterea spaţiului mort, prezentând o alcaloză respiratorie la analiza gazelor din sângele arterial.

Modificări ale oxigenării

Hipoxemia uşoară până la moderată cu o $PaCO_2$ scăzută este cea mai frecventă constatare în tromboembolismul pulmonar acut. Hipoxemia uşoară poate fi ascunsă de tendinţa de a se baza doar pe oximetrie, deoarece mai mult de jumătate dintre pacienţi vor avea saturaţii de oxigen (SaO_2) peste 90% (Figura 9-26). Din punct de vedere istoric, Aa APO_2 a fost considerat a fi un indicator mai sensibil al PE, deoarece compensează prezenţa hipocapniei şi cantitatea de FiO_2 inspirat. Cu toate acestea, studiul Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II) a pus în discuţie această gândire. O APO_2 Aa mai mică de 20, care este normală sau aproape normală în funcţie de vârsta pacientului, a fost găsită la o treime dintre pacienţii cu o EP acută identificată prin scanare CT (vezi Figura 9-26).

FIGURA 9-26 Diferenţa PO_2 arterială şi Aa O_2 la 74 de pacienţi cu PE din studiul PIOPED II. Gazele din sânge au fost extrase în timp ce pacienţii respirau aerul din cameră. (Date de la Stein PD et al. Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu embolie pulmonară acută: date din PIOPED II. Am J Med. 2007;120:871.)

Niciun mecanism nu ţine cont pe deplin de hipoxemie în PE acută. Au fost sugerate cel puţin cinci mecanisme:

Hipoperfuzia locală interferând cu producţia de surfactant de către celulele alveolare de tip II. Surfactantul este ulterior epuizat, rezultând edem alveolar, colaps alveolar şi zone de atelectazie creând unităţi pulmonare cu ventilaţie redusă sau deloc. Aceste modificări au ca rezultat o creştere a unităţilor pulmonare cu rapoarte V./Q scăzute, inclusiv unele zone de şunt adevărat, ambele contribuind la o creştere a $AAPO_2$ şi la hipoxemie arterială.

Deviaţia fluxului sanguin prin zone pulmonare slab ventilate sau neventilate. Perfuzia este în mod normal redusă la regiunile pulmonare hipoventilate prin vasoconstricţie pulmonară hipoxică. Cu toate acestea, dacă presiunea arterei pulmonare creşte după tromboembolism, perfuzia poate creşte în zonele de vasoconstricţie, ceea ce duce la deplasări către zonele V/Q scăzute provocând hipoxemie.

Adevărate şunturi de la dreapta la stânga. Creşterea presiunii arteriale pulmonare, ventricularului drept şi atriului drept favorizează dezvoltarea şunturilor la un procent mic de pacienţi cu hipoxemie din tromboembolism pulmonar acut. S-a propus că aceste şunturi rezultă din deschiderea unui foramen oval sau de la artera pulmonară la şuntarea venoasă pulmonară, dar locaţia lor exactă este necunoscută.

PO2 venoasă mixtă scăzută. La unii pacienţi cu funcţie cardiacă preexistentă afectată sau cu embolii mari care provoacă încordare acută a ventriculului drept, debitul cardiac poate scădea, rezultând o scădere a concentraţiei de oxigen venos mixt. Aceasta este o cauză importantă a hipoxemiei la pacienţii grav bolnavi.

Scăderea suprafeţei capilare pulmonare rezultând în scăderea capacităţii de difuzie pulmonară.

Bronhoconstricţie

Bronhoconstricţia reflexă provoacă respiraţie şuierătoare şi creşterea efortului respirator la unii pacienţi.

Infarct pulmonar

Obstrucţia ramurilor arteriale pulmonare mici care acţionează ca artere terminale duce la infarct pulmonar în aproximativ 10% din cazuri. Este, în general, asociată cu o anomalie concomitentă a circulaţiei bronşice, cum ar fi cea observată la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă şi presiuni atriale stângi crescute cronic.

Manifestări clinice

Simptome şi semne

Triada clasică a unui debut brusc de dispnee, durere toracică pleuritică şi hemoptizie apare într-o minoritate de cazuri. Într-un studiu amplu al pacienţilor cu PE, dispneea a fost prezentă în 73% din cazuri, iar durerea toracică pleuritică a fost prezentă în 44% din cazuri. Dispneea rezultă probabil din bronhoconstricţia reflexă, precum şi din creşterea presiunii arteriale pulmonare, pierderea complianţei pulmonare şi stimularea fibrelor C. La pacienţii cu embolii mari, tulpina acută a inimii drepte poate contribui la dispnee. Durerea toracică pleuritică este mai frecventă decât infarctul pulmonar; un grup a sugerat că durerea este cauzată de zone de hemoragie pulmonară. Hemoptizia este observată în infarctul pulmonar, dar poate rezulta şi din transmiterea presiunii arteriale sistemice către microvasculară prin anastomoze bronhopulmonare, cu perturbare ulterioară a capilarelor. Poate reflecta edem pulmonar hemoragic de la epuizarea surfactantului sau leziuni capilare asociate cu neutrofile. Sincopa poate semnala o embolie masivă.

Cea mai predictivă constatare fizică pentru embolia pulmonară nu este în piept, ci în picior: un viţel umflat, sensibil, cald şi înroşit, care oferă dovezi pentru tromboză venoasă profundă. Absenţa unor astfel de dovezi nu exclude diagnosticul, deoarece examenul clinic este insensibil şi absenţa semnelor poate indica faptul că întregul tromb s-a embolizat.

Rezultatele auscultatorii toracice sunt frecvente, dar nespecifice. Atelectazia poate duce la crestături inspiratorii; infarctul poate provoca o frecare pleurală focală; iar eliberarea de mediatori poate provoca bronhoconstricţie şi respiraţie şuierătoare. În embolizarea mare, se pot găsi semne de întindere acută a ventriculului drept, cum ar fi o ridicare a ventriculului drept şi accentuarea componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac.

Dificultatea în recunoaşterea pacienţilor cu embolie pulmonară rezultă din lipsa de sensibilitate şi specificitate a simptomelor şi semnelor. Această provocare a motivat dezvoltarea sistemelor clinice de notare a probabilităţii. Scorurile Wells şi Geneva sunt exemple de două instrumente de diagnosticare bine validate care permit clinicianului să atribuie probabilităţile de boală pacienţilor individuali. În ambele sisteme de notare, punctele sunt tabulate pe baza prezenţei unor caracteristici clinice specifice care sunt uşor de evaluat. Pacienţii pot fi apoi clasificaţi în diferite niveluri de probabilitate a bolii pentru a facilita deciziile clinice privind efectuarea şi interpretarea testelor de diagnostic şi iniţierea tratamentelor.

Electrocardiografie

Electrocardiograma este anormală la 70% dintre pacienţii cu EP acută. Cu toate acestea, cele mai frecvente anomalii sunt tahicardia sinusală şi modificările nespecifice ale undelor ST şi T, fiecare observată la aproximativ 40% dintre pacienţi. Descoperirea clasică a unui model de tulpină a ventriculului drept acut pe ECG - o undă S profundă în derivaţia I şi atât o undă Q, cât şi o undă T inversată în derivaţia III (S1Q3T3) - a fost observată la 11% dintre pacienţi în studiul Urokinase Pulmonary Embolism Trial.

Constatări de laborator

O creştere a Aa APG2 este observată în mai mult de două treimi din cazuri, iar hipoxemia este o constatare comună, dar nespecifică. Măsurarea produsului de degradare al fibrinei reticulate, D-dimerii, poate fi utilizată pentru a exclude diagnosticul de PE acută la pacienţii ambulatorii simptomatici despre care se consideră că au o probabilitate pretest scăzută de PE, pe baza criteriilor clinice. În funcţie de testul specific şi populaţia de pacienţi, D-dimerul are o sensibilitate ridicată (85-99%) şi o specificitate moderată până la mare (40-93%). Cele mai multe studii sugerează că D-dimerul nu poate fi utilizat pentru a exclude PE la un pacient cu o probabilitate intermediară sau mare pretest pentru PE.

Peptida natriuretică cerebrală (BNP), un indicator al întinderii ventriculare, şi troponinele cardiace, care indică leziuni ale miocitelor cardiace, sunt măsurate în mod obişnuit la pacienţii cu PE. Din cauza sensibilităţii şi specificităţii scăzute, aceşti markeri nu pot fi utilizaţi pentru a diagnostica PE. Cu toate acestea, s-a demonstrat că o creştere a BNP sau a troponinelor în contextul PE cunoscut se corelează cu prezenţa supraîncărcării ventriculare drepte şi un risc mai mare de rezultate adverse, inclusiv insuficienţă respiratorie şi deces.

Radiografia toracică

Radiografia toracică a fost normală la doar 12% dintre pacienţii cu tromboembolism pulmonar confirmat din studiul PIOPED. Cele mai frecvente constatări au fost atelectazie, opacităţi parenchimatoase şi mici revărsări pleurale. Cu toate acestea, prevalenţa acestor constatări a fost aceeaşi la pacienţii spitalizaţi fără suspectare de tromboembolism pulmonar. Oligemia locală (semnul Westermark) sau zonele pleurei cu opacitate crescută care reprezintă hemoragie intraparenchimatoasă (cocoaşă Hampton) sunt rare. Radiografia toracică este necesară pentru a exclude alte boli pulmonare comune şi pentru a permite interpretarea scanării ventilaţiei/perfuziei, dar ea însăşi nu stabileşte diagnosticul. În mod paradoxal, poate fi cel mai util atunci când este normal în cadrul hipoxemiei acute severe.

Scanare prin ventilaţie/perfuzie

O scanare de perfuzie este obţinută prin injectarea de albumină radiomarcată microagregată cu o dimensiune a particulei de 50-100 pm în sistemul venos şi permiţând particulelor să embolizeze în patul capilar pulmonar (diametru aproximativ 10 pm). Substanţa este marcată cu un izotop de tehneţiu care emite gama (Tc-99m pertechnetat) care permite imagistica distribuţiei fluxului sanguin pulmonar. O scanare de ventilaţie este efectuată punând pacientul să respire xenon (Xe-133) sau un aerosol radioactiv şi efectuând scanări secvenţiale în timpul inhalării şi expiraţiei. O scanare de perfuzie normală exclude tromboembolismul pulmonar semnificativ clinic. Un defect de perfuzie segmentar sau mai mare într-o zonă normală din punct de vedere radiografic care arată o ventilaţie normală este diagnostic. Acesta este denumit un defect „nepotrivit" şi este foarte specific (97%) pentru tromboembolismul pulmonar.

Cu toate acestea, doar o minoritate de scanări de ventilaţie/perfuzie dezvăluie rezultate diagnostic clar. Studiul PIOPED a demonstrat că scanările nondiagnostic de ventilaţie/perfuzie pot stratifica riscul unui pacient de tromboembolism pulmonar. Mai mult, în cadrul categoriilor de studii cu probabilitate mare, medie şi scăzută, evaluarea pretest de către clinician a probabilităţii de tromboembolism pulmonar poate stratifica şi mai mult pacienţii. Când probabilităţile clinice şi interpretările scanării sunt discordante, trebuie efectuată o evaluare suplimentară pentru TEV.

Tomografie computerizată şi angiografie pulmonară

Tomografia computerizată cu contrast intravenos (angiografia pulmonară CT) a înlocuit pe scară largă scanarea ventilaţiei/perfuziei ca test iniţial de elecţie pentru a diagnostica PE. Puterea diagnostică a acestei modalităţi imagistice constă în valoarea sa predictivă negativă ridicată şi capacitatea sa de a identifica alte afecţiuni care cauzează dispnee şi durere toracică (de exemplu, pneumonie, disecţie aortică). Mai multe studii au arătat o sensibilitate şi specificitate ridicate a acestei tehnici imagistice, deşi caracteristicile testului de diagnostic depind de selecţia pacientului, de expertiza tehnicianului care efectuează injecţia de contrast şi de experienţa radiologului interpret. Studiul PIOPED II a evaluat angiografia CT pentru diagnosticul de EP şi a constatat o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 96% (Tabelul 9-12). Mai multe alte studii indică faptul că riscul de EP după o scanare CT negativă la pacienţii cu o probabilitate clinică scăzută sau intermediară de EP este mai mic de 2%. În

concordanţă cu primul studiu PIOPED care compară scanarea ventilaţiei/perfuziei şi angiografia pulmonară tradiţională, probabilitatea pretest bazată pe scorurile de risc clinic trebuie să fie luată în considerare atunci când se interpretează angiografia pulmonară CT. Aşa cum este adevărat în cazul scanării ventilaţiei/perfuziei, dacă rezultatele testelor şi probabilităţile clinice sunt discordante, trebuie luate în considerare teste suplimentare, cum ar fi scanarea ventilaţiei/perfuziei, ultrasonografia Doppler a membrelor inferioare sau angiografia pulmonară.

TABELUL 9—12 Valori predictive pozitive şi negative ale angiografiei CT pentru embolie pulmonară acută (EP).

„Probabilitatea clinică bazată pe scorul Wells: mai mică de 2,0, probabilitate scăzută; 2,0-6,0, probabilitate moderată; mai mult de 6,0, probabilitate mare.

Datele de la Stein PD et al. Tomografie computerizată multidetector pentru embolie pulmonară acută. N Engl J Med. 2006:354(12):2317-27.

Angiografia pulmonară este o procedură sigură, dar invazivă, cu date bine definite de morbiditate şi mortalitate. Complicaţiile minore apar la aproximativ 5% dintre pacienţi. Cele mai multe sunt reacţii alergice de contrast sau leziuni renale tranzitorii sau sunt legate de inserarea cateterului percutan; sunt raportate perforaţii cardiace şi aritmii, dar rare. Dintre pacienţii PIOPED I care au fost supuşi angiografiei, cinci decese (0,7%) au fost direct legate de procedură. Angiografia pulmonară rămâne standardul de referinţă pentru diagnosticul PE, dar rolul său în comparaţie cu angiografia CT este un subiect de dezbatere în curs de desfăşurare. Există un acord general că angiografia este indicată atunci când diagnosticul este pus la îndoială, dar există o probabilitate clinică mare pretest de EP sau când diagnosticul de EP trebuie stabilit cu certitudine, ca atunci când anticoagularea este contraindicată sau se are în vedere plasarea unui filtru de vena cavă inferioară. Un defect de umplere intraluminală în mai mult de o proiecţie stabileşte un diagnostic definitiv. Constatările secundare foarte sugestive pentru PE includ o tăietură arterială bruscă, asimetria fluxului sanguin (în special oligemia segmentară) şi o fază arterială prelungită cu umplere lentă. Angiografia pulmonară a fost efectuată la 755 de pacienţi din studiul PIOPED I. Un diagnostic definitiv a fost stabilit la 97%; la 3%, studiile au fost nediagnostice. Patru pacienţi (0,8%) cu angiograme negative au prezentat ulterior tromboembolie pulmonară la autopsie. Angiografia în serie a demonstrat rezoluţia minimă a trombului înainte de ziua 7 după prezentare. Astfel, angiografia negativă în 7 zile de la prezentare exclude diagnosticul.

Rezoluţie

Variabilitatea dintre pacienţi este atât de mare încât generalizările sunt dificile. Cel mai mare număr de pacienţi monitorizaţi în serie cu evaluări cantitative a fost în studiul Urokinase Pulmonary Embolism Trial. În acel studiu, scanările de perfuzie în serie au arătat o rezoluţie de 35-56% a defectelor de perfuzie la 9-14 zile. Studiile mai recente, unele care

implică angiografia cantitativă, au avut tendinţa să susţină cursul în timp al acestor constatări.

La câţiva pacienţi, emboliile pulmonare nu se rezolvă complet, ci se organizează şi se încorporează în peretele arterial pulmonar ca o masă fibroasă epitelizată, producând ceea ce se numeşte tromboembolism pulmonar cronic. Această entitate se prezintă cu stenoză a arterelor pulmonare centrale, cu hipertensiune pulmonară asociată şi insuficienţă ventriculară dreaptă (cor pulmonale). Tratamentul este chirurgical.

PUNCTUL DE VERIFICARE

De unde provin 95% din tromboembolie pulmonare?

Care sunt factorii de risc pentru tromboembolia pulmonară?

Ce modificări hemodinamice sunt provocate de tromboembolia pulmonară semnificativă?

Ce schimbări în relaţiile ventilaţie/perfuzie sunt produse de tromboembolia pulmonară semnificativă?

Sugeraţi câteva explicaţii posibile pentru hipoxemie în tromboembolismul pulmonar.

Care sunt manifestările clinice ale tromboembolismului pulmonar?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 762-65 pentru răspunsuri)

CAZUL 48

O femeie în vârstă de 25 de ani înainte de bine se prezintă la cabinetul dumneavoastră cu plângeri de dificultăţi episodice de respiraţie şi senzaţie de constrângere în piept. Ea are simptomele intermitente de aproximativ 2 ani, dar afirmă că acestea s-au agravat în ultima vreme, apărând de două sau trei ori pe lună. Ea notează că simptomele sunt mai grave în lunile de primăvară. Nu are simptome nocturne sau induse de efort. Istoricul familiei este notabil pentru un tată cu astm. Este singură şi lucrează ca asistent administrativ într-o firmă de înaltă tehnologie. Ea locuieşte cu un coleg de cameră, care s-a mutat în urmă cu aproximativ 2 luni. Colega de cameră are o pisică. Pacientul fumează ocazional când iese cu prietenii şi bea în societate, dar nu are antecedente de consum ilicit de droguri. Examinarea este notabilă pentru respiraţia şuierătoare finală uşoară. Istoricul şi examenul fizic sunt în concordanţă cu un diagnostic de astm. Pentru confirmarea diagnosticului se prescriu teste funcţionale pulmonare.

Întrebări

Care sunt cele trei categorii de agenţi provocatori care pot declanşa astmul? Care sunt unii posibili factori declanşatori la acest pacient?

Descrieţi evenimentele timpurii responsabile de patogeneza astmului. Cum are ca rezultat inflamaţia cronică a căilor respiratorii şi hiperreactivitatea căilor respiratorii?

Ce mecanisme patogenetice sunt responsabile pentru simptomele acestui pacient de respiraţie şuierătoare, dificultăţi de respiraţie şi apăsare în piept?

La ce te-ai putea aştepta să fie rezultatele testelor ei funcţiei pulmonare? De ce?

CAZUL 49

Un bărbat în vârstă de 67 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră cu tuse înrăutăţită, producţie de spută şi dificultăţi de respiraţie. El a fost un fumător de ţigări în ultimii 50 de ani, fumând aproximativ 1 pachet pe zi. Are o tuse cronică AM producătoare de spută galbenă, dar în general se simte bine în timpul zilei. Era în starea lui obişnuită de sănătate până acum două săptămâni când a făcut o răceală. De atunci, a avut o tuse hacking şi a crescut producţia de spută groasă. De asemenea, a avut dificultăţi în mers mai mult de un bloc fără să se oprească din cauza dificultăţii de respiraţie. Examenul fizic evidenţiază expiraţie prelungită, respiraţie şuierătoare audibilă şi rhonhi difuze în ambele câmpuri pulmonare. Radiografia toracică arată hiperinflaţia ambilor plămâni cu diafragma aplatizată.

Întrebări

Care sunt cele două sindroame clinice majore clasificate ca boală pulmonară obstructivă cronică? Cum diferă ele?

Dintre cele două sindroame de mai sus, care este predominant la acest pacient? Care sunt epidemiologia şi factorii predispozanţi pentru această afecţiune?

Ce ar putea arăta testele funcţiei pulmonare la acest pacient?

Cum diferă gazele din sângele arterial în bronşita cronică şi emfizemul?

CAZUL 50

Un bărbat de 68 de ani se prezintă la clinică cu o plângere de dificultăţi de respiraţie. El afirmă că a devenit din ce în ce mai greu de respirat în ultimele 2 luni, astfel încât acum îi lipseşte respiraţia cu mersul un bloc. În plus, a observat o tuse neproductivă. El neagă febră, frisoane, transpiraţii nocturne, dureri în piept, ortopnee şi dispnee paroxistică nocturnă. Nu a observat edem la nivelul extremităţilor inferioare. Istoricul medical este neremarcabil. Examenul fizic evidenţiază o frecvenţă respiratorie de 19/min şi crestături inspiratorii fine şi uscate auzite în ambele câmpuri pulmonare. Clubbingul digital este prezent. Se pune diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică.

Întrebări

Care sunt evenimentele celulare implicate în leziunea pulmonară şi fibroza în fibroza pulmonară idiopatică?

Ce mecanisme fiziopatologice sunt responsabile pentru simptomele acestui pacient de dispnee şi tuse? Ce mecanisme patogenetice sunt responsabile pentru descoperirile sale fizice de tahipnee, crestături inspiratorii şi clubbing digital?

Ce vă puteţi aştepta să arate filmul cu raze X toracice şi testele funcţiei pulmonare?

CAZUL 51

Un bărbat de 72 de ani se prezintă la Urgenţe plângându-se de dificultăţi severe de respiraţie. El are hipertensiune arterială de lungă durată prost controlată şi antecedente de boală coronariană şi două infarcte miocardice. Cu aproximativ 1 săptămână înainte de internare, a avut un episod de durere toracică substernală care a durat aproximativ 30 de minute. De atunci a observat dificultăţi progresive de respiraţie până la punctul în care acum este dispneic la efort minim, cum ar fi mersul prin cameră. El observă un nou început de dificultăţi de respiraţie în timp ce se află întins. Se simte confortabil doar când este sprijinit de trei perne. Ocazional, el este trezit din somn cu dificultăţi de respiraţie. La examinare este febril, cu o tensiune arterială de 160/100 mm Hg, ritm cardiac de 108/min, ritm respirator de 22/min şi o saturaţie de oxigen de 88% la aerul camerei. Este palid, rece şi diaforetic. Presiunea venoasă jugulară este de 10 cm H2O. Auscultaţia toracică dezvăluie raze în ambii plămâni până la câmpurile medii pulmonare. Examenul cardiac evidenţiază tahicardie, cu un S3 şi S4 sonor. Nu se aud murmur sau frecări. Extremităţile sunt fără edem. ECG arată hipertrofie ventriculară stângă şi unde Q în derivaţiile anterioare şi laterale, în concordanţă cu istoricul de hipertensiune arterială şi infarct miocardic al acestui pacient. Filmul cu raze X toracice evidenţiază infiltrate pufoase bilaterale în concordanţă cu edem pulmonar. Este internat la UTI cu diagnostic de insuficienţă cardiacă şi posibil infarct miocardic.

Întrebări

Care sunt cei patru factori care determină aproape toate cazurile de edem pulmonar? Care sunt probabil responsabile pentru edemul pulmonar al acestui pacient?

Cum funcţia cardiacă deficitară provoacă edem pulmonar?

CAZUL 52

Un bărbat în vârstă de 57 de ani este supus unei proteze totale a genunchiului pentru o boală degenerativă severă a articulaţiilor. La patru zile după operaţie, el dezvoltă un debut acut de dificultăţi de respiraţie şi dureri toracice pleuritice pe partea dreaptă. Acum se află într-o detresă respiratorie moderată, cu o frecvenţă respiratorie de 28/min, frecvenţă cardiacă de 120 bpm şi tensiune arterială de 110/70 mm Hg. Saturaţia de oxigen este de 90% în aerul din cameră. Examenul pulmonar este normal. Examenul cardiac evidenţiază tahicardie, dar de altfel nu este remarcabil. Extremitatea inferioară dreaptă este

postoperatorie, se vindecă bine, cu 2+ edem, sensibilitate la gambe, eritem şi căldură; piciorul stâng este normal. Are un semn Homan pozitiv în dreapta. Se suspectează embolia pulmonară acută.

Întrebări

De unde probabil a apărut embolia pulmonară?

Care sunt factorii de risc ai acestui pacient pentru tromboembolism?

Care sunt modificările hemodinamice observate în embolia pulmonară acută?

Ce schimbări ar putea fi de aşteptat în relaţiile ventilaţie/perfuzie şi de ce?

CAZUL 53

Un bărbat de 46 de ani se prezintă la spital cu antecedente de 5 zile de agravare a tusei, febră mare şi dificultăţi de respiraţie. La examenul fizic, se observă că este tahipneic (frecvenţa respiratorie de 30 respiraţii/min), hipoxic cu o saturaţie scăzută în oxigen (89%) şi febril (39°C). Filmul cu raze X toracice dezvăluie infiltrate în ambii lobi inferiori. O hemoleucograma completă dezvăluie un număr mare de globule albe. Este internat la spital. În ciuda tratamentului cu oxigen şi antibiotice, el devine mai hipoxic şi necesită intubaţie endotraheală şi ventilaţie mecanică. Hemoculturile cresc Streptococcus pneumoniae. În ciuda ventilaţiei mecanice care utilizează concentraţii mari de oxigen, nivelul său de oxigen din sângele arterial rămâne scăzut. Filmul cu raze X toracice arată progresia infiltratelor în ambele câmpuri pulmonare. Este diagnosticat cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS).

Întrebări

A. Care sunt principalii factori fiziopatologici ai SDRA care determină o acumulare de lichid extravascular în plămâni?

Care sunt cauzele comune ale SDRA?

Ce cauzează hipoxia severă întâlnită adesea în ARDS, în ciuda utilizării ventilaţiei mecanice şi a concentraţiilor mari de oxigen?

REFERINŢE

General

Broaddus VC şi colab. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, a 6-a ed. Elsevier, 2015.

Lumb AB. Fiziologia respiratorie aplicată a lui Nunn, ed. a 8-a. Elsevier, 2016.

Vest JB. Fiziopatologia pulmonară: Esenţiale, ed. a 8-a. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

West JB şi colab. West's Respiratory Physiology: The Essentials, a 10-a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.

Fiziologie & Fiziopatologie

Akulian J şi colab. Evaluarea şi aplicarea clinică a fiziologiei pleurale. Clin Chest Med. 2013 Mar;34(1):11-9. [PMID: 23411052]

Brusasco V şi colab. Boala pulmonară obstructivă cronică. Compr Physiol. 2014 ian;4(1):1-31. [PMID: 24692133]

Chan ED şi colab. Pulsoximetria: înţelegerea principiilor sale de bază facilitează aprecierea limitărilor sale. Respir Med. 2013 iunie;107(6):789-99. [PMID: 23490227]

Nici L şi colab. Reabilitarea pulmonară: definiţie, concept şi istorie. Clin Chest Med. 2014 iunie;35(2):279-82. [PMID: 24874123]

Piper AJ şi colab. Sindroame de hipoventilaţie. Compr Physiol. 2014 Oct;4(4):1639-76. [PMID: 25428856]

Prabhakar NR şi colab. Sensarea oxigenului şi homeostazia. Fiziologie (Bethesda). 2015 septembrie;30(5):340-8. [PMID: 26328879]

Wagner PD. Baza fiziologică a schimbului de gaze pulmonare: implicaţii pentru interpretarea clinică a gazelor din sângele arterial. Eur Respir J. 2015 Jan;45(1):227-43. [PMID: 25323225]

Boli pulmonare obstructive

Berg K şi colab. Patologia bolii pulmonare obstructive cronice: progres în secolele XX şi XXI. Arch Pathol Lab Med. 2016 Dec;140(12):1423-28. [PMID: 27922768]

Decramer M şi colab. Boala pulmonară obstructivă cronică. Lancet. 2012;379(9823):1341-51. [PMID: 22314182]

Gauthier M şi colab. Evoluţia conceptelor de astm. Am J Respir Crit Care Med. 2015 15 septembrie;192(6):660-8. [PMID: 26161792]

Iniţiativa globală pentru astm. Strategia globală 2018 pentru managementul şi prevenirea astmului. 2018. Disponibil la: http://ginasthma.org/gina-reports/

Iniţiativa globală pentru boala pulmonară obstructivă cronică (GOLD). GOLD 2017 Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea BPOC. 2017. Disponibil de la: http://goldcopd.org/gold-2017- global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/

Hogg JC şi colab. Contribuţia obstrucţiei căilor respiratorii mici la patogenia bolii pulmonare obstructive cronice. Physiol Rev. 2017 Apr;97(2):529-52. [PMID: 28151425]

Holt PG şi colab. Supravegherea imună defectuoasă a tractului respirator în astm: un factor cauzal primar în debutul şi progresia bolii. piept. Februarie 2014;145(2):370-8. [PMID: 24493508]

Kent BD şi colab. Hipoxemie la pacienţii cu BPOC: cauze, efecte şi progresia bolii. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6: 199-208. [PMID: 21660297]

Kim V şi colab. Bronsita cronica si boala pulmonara obstructiva cronica. Am J Respir Crit Care Med. 2013 februarie 1;187(3):228-37. [PMID: 23204254]

Olin JT şi colab. Astm: patogeneză şi medicamente noi pentru tratament. BMJ. 24 noiembrie 2014;349:g5517. [PMID: 25420994]

Postma DS şi colab. Sindromul de suprapunere astm-BPOC. N Engl J Med. 24 septembrie 2015;373(13):1241-9. [PMID: 26398072]

Wenzel SE. Fenotipuri de astm: evoluţia de la abordări clinice la abordări moleculare. Nat Med. 4 mai 2012;18(5):716-25. [PMID: 22561835]

Zhang Z şi colab. Patogenia moleculară în boala pulmonară obstructivă cronică şi potenţialul terapeutic prin ţintirea protein kinazei activate de AMP. J Cell Physiol. 2018 Mar;233(3):1999-2006. [PMID: 28160496]

Boli pulmonare interstiţiale

Ahluwalia N şi colab. Noi ţinte terapeutice în fibroza pulmonară idiopatică. Scopul să frâneze răspunsurile fugitive de vindecare a rănilor. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Oct 15;190(8):867-78. [PMID: 25090037]

Collard HR şi colab. Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Raportul unui grup de lucru internaţional. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Aug 1;194(3):265-75. [PMID: 27299520]

Goodwin A şi colab. Endotiparea moleculară a fibrozei pulmonare. Piept 2016 ian;149(1):228-37. [PMID: 26356594]

Guiot J şi colab. Biomarkeri de sânge în fibroza pulmonară idiopatică. Plămân. 2017 iunie;195(3):273-80. [PMID: 28353114]

Hambly N şi colab. Clasificarea moleculară a fibrozei pulmonare idiopatice: medicină personalizată, genetică şi biomarkeri. Respirol 2015 Oct;20(7):1010-22. [PMID: 26109466]

Jankowich MD şi colab. Fibroza pulmonară combinată şi sindromul emfizemului: o revizuire. Piept. 14 ian 2012;141(1):222-31. [PMID: 22215830]

Johannson KA şi colab. Expunerea la poluarea aerului: un nou factor de risc de mediu pentru boala pulmonară interstiţială? Piept. 2015 Apr;147(4):1161-7. [PMID: 25846532]

King TE Jr şi colab. Fibroza pulmonară idiopatică. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. [PMID: 21719092]

Larsen BT şi colab. Actualizare pentru patologi privind pneumoniile interstiţiale idiopatice. Arch Pathol Lab Med. 2012 oct;136(10):1234-41. [PMID: 23020729]

Ley B şi colab. Un index multidimensional şi un sistem de stadializare pentru fibroza pulmonară idiopatică. Ann Intern Med. 2012 mai 15;156(10):684-91. [PMID: 22586007]

Luppi F şi colab. Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: o revizuire clinică. Intern Emerg Med. 2015 iunie;10(4):401-11. [PMID: 25672832]

Mathai SK şi colab. Fibroza pulmonară în era medicinei stratificate. Torace. 2016 Dec;71(12):1154-60. [PMID: 27799632]

Noble PW şi colab. Fibroza pulmonară: modele şi autori. J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2756-62. [PMID: 22850886]

Ohta S şi colab; Consorţiul pentru Dezvoltarea Diagnosticului Pacienţilor cu Fibroză Pulmonară (CoDD-PF). Utilitatea periostinei monomerice ca biomarker pentru fibroza pulmonară idiopatică. PLoS One. 29 mar 2017;12(3):e0174547. [PMID: 28355256]

Panagiotou M şi colab. Insuficienţă pulmonară vasculară şi cardiacă în boala pulmonară interstiţială. Eur Respir Rev. 2017 Jan 17;26(143). p111:160053. [Epub înainte de tipărire] [PMID: 28096284]

Putman RK şi colab. Genetica si depistarea precoce in fibroza pulmonara idiopatica. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Apr 1;189(7):770-8. [PMID: 24547893]

Richeldi L şi colab. Fibroza pulmonară idiopatică. Lancet 2017 13 mai;389(10082):1941-52. [PMID: 28365056]

Ryu JH. Fibroza pulmonară idiopatică: concepte în evoluţie. Mayo Clin Proc. 2014 Aug;89(8):1130-42. [PMID: 24867394]

Solomon JJ şi colab. Boala pulmonară interstiţială asociată cu boala ţesutului conjunctiv: o revizuire concentrată. J Terapie Intensivă Med. 2015 Oct;30(7):392-400. [PMID: 24371251]

Edem pulmonar

Birukov KG şi colab. Semnale de creştere a barierei în edemul pulmonar. Compr Physiol. 2013 ian;3(1):429-84. [PMID: 23720293]

Busl KM şi colab. Edem pulmonar neurogen. Crit Care Med. 2015 Aug;43(8):1710-5. [PMID: 26066018]

MacIver DH şi colab. Rolul vital al ventriculului drept în patogeneza edemului pulmonar acut. Sunt J Cardiol. 1 apr 2015; 115(7):992-1000. [PMID: 25697920]

O'Connor ME şi colab. Supraîncărcare cu lichid. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):803-21. [PMID: 26410146]

Platz E şi colab. Evaluarea şi prevalenţa edemului pulmonar în studiile contemporane privind insuficienţa cardiacă acută: o revizuire sistematică. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2015 septembrie;17(9):906-16. [PMID: 26230356]

Siddall E şi colab. Sindromul scurgerii capilare: etiologii, patofiziologie şi management. Rinichi Int. 2017 iulie;92(1):37-46 [PMID: 28318633]

Insuficienţă respiratorie acută şi SDRA

Grupul operativ pentru definiţii ARDS; Ranieri VM şi colab. Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. JAMA. 20 iunie 2012;307(23):2526-33. [PMID: 22797452]

Burnham EL şi colab. Răspunsul fibroproliferativ în sindromul de detresă respiratorie acută: mecanisme şi semnificaţie clinică. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):276-85. [PMID: 23520315]

Fujishima S. Fiziopatologie şi biomarkeri ai sindromului de detresă respiratorie acută. J Terapie Intensivă. 2014 mai 7;2(1):32. [PMID: 25520844]

Han S şi colab. Sindromul de detresă respiratorie acută: de la mecanism la translaţie. J Immunol. 2015 februarie 1;194(3):855-60. Eroare în: J Immunol. 2015 iunie 1;194(11):5569. [PMID: 25596299]

Huppert LA şi colab. Clearance-ul fluidului alveolar în condiţii patologic relevante: modele in vitro şi in vivo ale sindromului de detresă respiratorie acută. Front Immunol. 7 apr 2017;8:371. [PMID: 28439268]

Mac Sweeney RM şi colab. Sindromul de insuficienţă respiratorie acută. Lancet. 2016 Nov 12;388(10058): 2416-30. [PMID: 27133972]

Matthay MA şi colab. Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest. 2012 august 1;122(8):2731-40. [PMID: 22850883]

Millar FR şi colab. Endoteliul pulmonar în sindromul de detresă respiratorie acută: perspective şi oportunităţi terapeutice. Torace. 2016 mai;71(5):462-73. [PMID: 26968969]

Monahan LJ. Sindromul de insuficienţă respiratorie acută. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2013 Nov- Dec;43(10):278-84. [PMID: 24295609]

Sharp C şi colab. Progrese în înţelegerea patogenezei sindromului de detresă respiratorie acută.

Respiraţie. 2015;89(5):420-34. [PMID: 25925331]

Embolie pulmonară

Becattini C şi colab. Stratificarea riscului la pacienţii cu embolie pulmonară simptomatică acută pe baza prezenţei sau absenţei TVP la nivelul extremităţilor inferioare: revizuire sistematică şi meta-analiză. Piept. 2016 ian;149(1):192-200. [PMID: 26204122]

Cutts S şi colab. Sindromul de detresă respiratorie a adultului. Ann R Coll Surg Engl. 2017 ian;99(1):12-6. [PMID: 27513791]

Jimenez D şi colab. Stratificarea riscului la pacienţii cu embolie pulmonară simptomatică acută. Intern Emerg Med. 2016 Feb;11(1):11-8. [PMID: 26768476]

Moorjani N şi colab. Embolie pulmonară masivă. Cardiol Clin. 2013 nov;31(4):503-18. [PMID: 24188217]

Piovella F şi colab. Embolie pulmonară acută: evaluarea riscului, stratificarea riscului şi opţiuni de tratament. Clin Respir J. 2016 Sep;10(5):545-54. [PMID: 25619266]

Riva N şi colab. Epidemiologia şi fiziopatologia tromboembolismului venos: asemănări cu aterotromboza şi rolul inflamaţiei. Tromb Haemost. 2015 iunie;113(6):1176-83. [PMID: 25472800]

Yan C şi colab. Progrese recente în cercetarea patogenezei tromboembolismului pulmonar: o poveste veche cu perspective noi. Biomed Res Int. 2017;2017:6516791. [PMID: 28484717]

Zhou XY şi colab. Valoarea prognostică a indicelui de severitate a emboliei pulmonare în embolia pulmonară acută: o meta-analiză. Respir Res. 4 decembrie 2012;13:111. [PMID: 23210843]

CAPITOL

10

Tulburări cardiovasculare: boli de inimă

Fred M. Kusumoto, MD, FACC

Bolile sistemului cardiovascular se confruntă frecvent cu medicul implicat în îngrijirea de zi cu zi a pacienţilor. Cunoaşterea proceselor fiziopatologice de bază asociate cu bolile inimii şi vaselor de sânge oferă un cadru critic pentru gestionarea pacientului. Acest capitol tratează bolile inimii, iar următorul capitol se concentrează pe bolile vaselor de sânge. Structura şi funcţia cardiacă normală sunt rezumate aici, iar mecanismele fiziopatologice pentru problemele cardiace frecvent întâlnite sunt apoi discutate, cu accent pe aritmii, insuficienţă cardiacă, boala valvulară, boala coronariană şi boala pericardică.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A INIMII

ANATOMIE

Inima este un organ complex a cărui funcție principală este de a pompa sângele prin circulația pulmonară și sistemică. Este compus din patru camere musculare: camerele principale de pompare, ventriculii stângi și drepti și atriile stângi și drepte, care acționează ca „pompe de amorsare" responsabile pentru 20-30% final de umplere ventriculară (Figura 10-1a). Returul venos periferic din venele cave inferioare și superioare umple atriul și ventriculul drept (prin valva tricuspidă deschisă) (Figura 10-1B). Odată cu contracția atrială, sângele suplimentar curge prin valva tricuspidă și completează umplerea ventriculului drept. Sângele neoxigenat este apoi pompat către artera pulmonară și plămân de către ventriculul drept prin valva pulmonară (Figura 10-1C). Sângele oxigenat se întoarce din plămân în atriul stâng prin patru vene pulmonare (Figura 10-1D). Contracția atrială stângă și ventriculară secvențială pompează sângele înapoi în țesuturile periferice. Valva mitrală separă atriul stâng și ventriculul, iar valva aortică separă ventriculul stâng de aortă (Figurile 10-1D și 10-1E).

vena cavă superioară

Apendicele atrial drept

Atriul drept

Artera coronară dreaptă în șanțul atrioventricular (șanțul coronar)

Ventriculul drept

Aortă

Apendicele atrial stâng

Trunchiul pulmonar

Artera coronară descendentă anterioară stângă în șanțul interventricular

Ventriculul stâng

Ligamentul arterios

Artera pulmonară stângă

vena cavă superioară

Artera pulmonară dreaptă

Venele pulmonare

Fossa ovalis

Orificiul sinusului coronar

Vena cavă inferioară

C

vena cavă superioară

Apendicele atrial drept

Atriul drept

Banda parietala

Muşchiul papilar al conului

Valva tricuspidiană

Vena cavă inferioară

Trunchiul pulmonar

— Apendicele atriului stâng

Valva pulmonară

FIGURA 10—1 Anatomia inimii. A: Vedere anterioară a inimii. B: Vedere a inimii drepte cu peretele atrial drept reflectat pentru a arăta atriul drept. C: Vedere anterioară a inimii cu peretele anterior îndepărtat pentru a arăta cavitatea ventriculară dreaptă. D: Vedere a inimii stângi cu peretele ventricularului stâng întors înapoi pentru a arăta valva mitrală. E: Vedere a inimii stângi din partea stângă cu peretele liber al ventriculului stâng şi valva mitrală tăiate pentru a dezvălui valva aortică. (Redesenat, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, a 6-a ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Inima se află liberă în sacul pericardic, ataşată de structurile mediastinale doar la marile vase. În timpul dezvoltării embriologice, inima se invaginează în sacul pericardic ca un pumn care împinge într-un balon parţial umflat. Sacul pericardic este compus dintr-un strat interior seros (pericardul visceral) apus direct miocardului si un strat exterior fibros numit parietalpericard. În condiţii normale, aproximativ 40-50 ml de lichid limpede, care este probabil un ultrafiltrat de plasmă, umple spaţiul dintre straturile sacului pericardic.

Arterele coronare principale stânga şi dreapta iau naştere din rădăcina aortei şi asigură alimentarea principală cu sânge a inimii (Figura 10-2). Artera coronară principală stângă mare se ramifică de obicei în artera descendentă anterioară stângă şi artera coronară circumflexă. Artera coronară descendentă anterioară stângă emite ramuri diagonale şi septale care furnizează sânge către peretele anterior şi, respectiv, septul inimii. Artera coronară circumflexă continuă în jurul inimii în şanţul atrioventricular stâng şi eliberează artere marginale obtuze mari care furnizează sânge către peretele liber ventricular stâng. Artera coronară dreaptă se deplasează în şanţul atrioventricular drept şi furnizează sânge către ventriculul drept prin ramuri marginale acute. Artera descendentă posterioară, care furnizează sânge către pereţii posterior şi inferiori ai ventriculului stâng, provine din artera

coronară dreaptă la 80% dintre oameni (circulația dominantă dreapta) și din artera circumflexă în rest (circulația dominantă stângă).

Artera coronară principală stângă

Ramura circumflexă

Ramura descendentă anterioară

Ramura septala

Ramura marginală obtuză

FIGURA 10—2 Arterele coronare și ramurile lor principale la om. (Redesenat, cu permisiune, din

Ross G. Sistemul cardiovascular. În: Ross G, ed. Elemente esențiale ale fiziologiei umane. Copyright © 1978 de către Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago. Copyright © Elsevier.)

Contracția camerelor inimii este coordonată de mai multe regiuni ale inimii compuse din miocite cu proprietăți de automatitate (pacemaker) și de conducere specializate (Figura 10-3). Celulele din nodul sinoatrial (SA) și nodul atrioventricular (AV) au rate rapide de stimulare cardiacă (nodul SA: 60-100 bpm; nodul AV: 40-70 bpm), iar fascicul His și fibrele Purkinje sunt caracterizate prin viteze rapide de conducere. Deoarece are cel mai rapid ritm intrinsec al stimulatorului cardiac, nodul SA este de obicei locul inițierii impulsului electric cardiac în timpul unei bătăi normale ale inimii. Apoi, impulsul depolarizează rapid atât atriul stâng, cât și cel drept în timp ce se deplasează către nodul AV. Viteza de conducere încetinește de la 1 m/s în țesutul atrial la 0,05 m/s în țesutul nodal. După întârzierea nodului AV, impulsul se mișcă rapid în josul fasciculului His (1 m/s) și fibrelor Purkinje (4 m/s) pentru a depolariza simultan ventriculul drept și cel stâng. Atriile și ventriculii sunt separate printr-un cadru fibros care este inert din punct de vedere electric, astfel încât în condiții normale nodul AV și fasciculul His contiguu formează singura legătură electrică între atrii și ventriculi. Acest aranjament permite atriilor și ventriculilor să bată într-un mod sincronizat și minimizează șansa de feedback electric între camere.

FIGURA 10—3 Sistemul de conducere al inimii. Potențialele de acțiune transmembranare tipice pentru nodurile SA și AV, alte părți ale sistemului de conducere și mușchii atriali și ventriculari sunt prezentate împreună cu corelația cu activitatea electrică înregistrată extracelular (adică, electrocardiograma [ECG]). Potențialele de acțiune și ECG sunt reprezentate pe aceeași axă a timpului, dar cu puncte zero diferite pe scara verticală. Intervalul PR este măsurat de la începutul undei P până la începutul QRS. (LAF, fasciculul anterior stâng.) (Redesenat, cu permisiune, de la Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Activitatea electrică a inimii poate fi măsurată de la suprafaţa corpului în poziţii standardizate prin electrocardiografie. Pe electrocardiogramă (ECG), unda P reprezintă depolarizarea ţesutului atrial; intervalul undelor electrocardiografice (QRS), depolarizarea ventriculară; iar unda T, repolarizarea ventriculară (vezi Figura 10-3). Deoarece depolarizarea ventriculară normală are loc aproape simultan în ventriculii drept şi stâng - de obicei în 60100 ms - complexul QRS este îngust. Deşi activitatea electrică a micilor ţesuturi de conducere specializate nu poate fi măsurată direct de la suprafaţă, intervalul dintre unda P şi începutul complexului QRS (intervalul PR) reprezintă în primul rând timpul de conducere al nodului AV şi al fasciculului His.

HISTOLOGIE

Miocitele ventriculare au în mod normal 50-100 mm lungime şi 10-25 mm lăţime. Miocitele atriale şi nodale sunt mai mici, în timp ce miocitele din sistemul Purkinje sunt mai mari în ambele dimensiuni. Miocitele sunt umplute cu sute de fascicule striate paralele numite miofibrile. Miofibrilele sunt compuse din unităţi repetate, denumite sarcomere, care formează unitatea contractilă majoră a miocitelor (Figura 10-4). Sarcomerii sunt structuri complexe compuse din proteine contractile, miozină şi actină, care sunt conectate prin punţi încrucişate şi un complex proteic reglator, tropomiozina. (Vezi secţiunea Fiziologie celulară mai târziu.)

FIGURA 10-4 A: Microfotografia electronică a muşchiului cardiac. Liniile groase neclare sunt discuri intercalate (x 12.000). (Reprodus, cu permisiunea, din Bloom W et al. A Textbook of Histology, 10th ed. Saunders, 1975. Copyright © Elsevier.) B: Diagrama muşchiului cardiac aşa cum este văzută la microscopul luminos (sus) şi la microscopul electronic (jos). (N, nucleu.) (Redesenat, cu permisiunea, din Braunwald E et al. Mecanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med. 1967;277:794. Copyright © 1967 Massachusetts Medical Society. Retipărit cu permisiunea Massachusetts Medical Society.)

FIZIOLOGIE

Fiziologia întregii inimi

Deoarece ventriculii sunt pompele fiziologice primare ale inimii, analiza s-a concentrat pe aceste camere, în special pe ventriculul stâng. Funcţia ventriculilor intacţi este studiată în mod tradiţional prin evaluarea relaţiilor presiune-timp şi presiune-volum.

În analiza presiune-timp (Figura 10-5), presiunile din camerele inimii şi vasele mari sunt măsurate în timpul ciclului cardiac şi reprezentate grafic în funcţie de timp. La începutul ciclului cardiac, atriul stâng se contractă, forţând sânge suplimentar în ventriculul stâng şi dând naştere unei unde pe trasarea presiunii atriale stângi. La sfârşitul diastolei, valva mitrală se închide, producând primul zgomot cardiac (S1) şi urmează o scurtă perioadă de contracţie izovolumică, timp în care atât valvele aortice, cât şi mitrale sunt închise, dar

ventriculul stâng se contractă activ. Când presiunea intraventriculară creşte la nivelul presiunii aortice, valva aortică se deschide şi sângele curge în aortă. Dincolo de acest punct, aorta şi ventriculul stâng formează o cameră adiacentă cu presiuni egale, dar volumul ventricularului stâng scade pe măsură ce sângele este expulzat. Contracţia ventriculară stângă se opreşte şi începe relaxarea ventriculară, iar sistola finală este atinsă atunci când presiunea intraventriculară scade sub presiunea aortică. Apoi, valva aortică se închide, producând al doilea zgomot cardiac (S2). De-a lungul sistolei, sângele s-a acumulat lent în atriul stâng (deoarece valva mitrală este închisă), dând naştere undei v pe trasarea presiunii atriale stângi. În timpul primei faze a diastolei - relaxare izovolumică - nu are loc nicio modificare a volumului ventricular, dar relaxarea continuă a ventriculului duce la o scădere exponenţială a presiunii ventriculare stângi. Umplerea ventriculară stângă începe atunci când presiunea ventriculară stângă scade sub presiunea atrială stângă şi valva mitrală se deschide. Relaxarea ventriculară este un proces relativ lung care începe înainte ca valva aortică să se închidă şi se extinde dincolo de deschiderea valvei mitrale. Frecvenţa şi amploarea relaxării ventriculare depind de mai mulţi factori: frecvenţa cardiacă, grosimea peretelui, volumul şi forma camerei, presiunea aortică, tonusul simpatic şi prezenţa sau absenţa ischemiei miocardice. Odată ce valva mitrală se deschide, există o perioadă iniţială de umplere rapidă a ventriculului care contribuie cu 70-80% din volumul de sânge la ventricul şi apare în mare parte din cauza gradientului de presiune atrioventricular. Până la mijlocul diastolei, fluxul în ventriculul stâng a încetinit, iar ciclul cardiac începe din nou cu următoarea contracţie atrială. Analiza presiune-timp a ventriculului drept este similară, dar cu presiuni mai mici, deoarece impedanţa de curgere în sistemul vascular pulmonar este mult mai mică decât în circulaţia sistemică.

FIGURA 10—5 Diagrama evenimentelor din ciclul cardiac. De sus în jos: presiune (mm Hg) in

aorta, ventriculul stâng, atriul stâng, artera pulmonară, ventriculul drept, atriul drept; fluxul sanguin (mL/s) în aorta ascendentă şi artera pulmonară; ECG. Abscisa, timp în secunde. (Deschiderea şi închiderea valvulare sunt indicate de AO şi, respectiv, AC pentru valva aortică; MO şi MC pentru valva mitrală; PO şi PC pentru valva pulmonară; TO şi TC pentru valva tricuspidă.) Evenimente ale ciclului cardiac la o frecvenţă cardiacă de 75 bpm. Fazele ciclului cardiac identificate prin numerele de jos sunt următoarele: 1, sistolă atrială; 2, contracţie ventriculară izovolumetrică; 3, ejecţie ventriculară; 4, relaxare ventriculară izovolumetrică; 5, umplere ventriculară. Reţineţi că la sistolă târziu, presiunea aortică depăşeşte de fapt presiunea ventriculară stângă. Cu toate acestea, impulsul sângelui îl menţine să curgă din ventricul pentru o perioadă scurtă. Relaţiile de presiune în ventriculul drept şi artera pulmonară sunt similare. (Redesenat, cu permisiune, din Milnor WR. The circulation. În: Mountcastle VB, ed. Medical Physiology, 2 vol. Mosby, 1980. Copyright © Elsevier.)

În analiza presiune-volum (figura 10-6), presiunea din timpul ciclului cardiac este reprezentată grafic mai degrabă în funcţie de volum decât de timp. În timpul diastolei, pe

măsură ce volumul ventricular creşte atât în timpul perioadei iniţiale de umplere rapidă, cât şi în timpul contracţiei atriale, presiunea ventriculară creşte (curba da). Forma şi poziţia acestei curbe, relaţia presiune diastolică-volum, depind de proprietăţile de relaxare ale ventriculului, de recul elastic al ventriculului şi de distensibilitatea ventriculului. Curba se deplasează spre stânga (presiune mai mare pentru un volum dat) dacă relaxarea ventriculului este scăzută, ventriculul pierde recul elastic sau ventriculul devine mai rigid. La începutul sistolei, începe contracţia ventriculară activă şi volumul rămâne neschimbat (perioada de contracţie izovolumică) (ab). Când presiunea ventriculară stângă atinge presiunea aortică, valva aortică se deschide, iar volumul ventricular scade pe măsură ce ventriculul îşi expulzează sângele (curba bc). La sfârşitul sistolei (c), valva aortică se închide şi începe relaxarea izovolumică (cd). Când valva mitrală se deschide, ventriculul începe să se umple pentru următorul ciclu cardiac, repetând întregul proces. Zona cuprinsă de această buclă reprezintă cantitatea de muncă efectuată de ventricul în timpul unui ciclu cardiac. Poziţia punctului c depinde de curba presiune-volum sistolică izovolumică. Dacă ventriculul este umplut cu cantităţi variabile de sânge (preîncărcări) şi se lasă să se contracte, dar valva aortică este împiedicată să se deschidă, există o relaţie relativ liniară, denumită curba presiune sistolică izovolumică-volum (Figura 10-6B). Panta şi poziţia acestei linii descriu starea contractilă inerentă a ventriculului. Dacă contractilitatea este crescută de catecolamine sau alţi inotropi pozitivi, linia se va deplasa spre stânga.

FIGURA 10-6 A: Bucla presiune-volum pentru ventriculul stâng. În timpul diastolei, ventriculul stâng se umple şi presiunea creşte de-a lungul curbei presiune-volum diastolică de la d la a. Linia ab reprezintă contracţia izometrică, iar bc faza de ejecţie a sistolei. Valva aortică se închide în punctul c, iar presiunea scade de-a lungul cd (relaxare izovolumică), până când valva mitrală se deschide în punctul d şi ciclul se repetă. Distanţa de la b la c reprezintă volumul de cursă ejectat de acea bătaie. Punctul a reprezintă diastola terminală, iar punctul c reprezintă telesistola. B: Dacă ventriculul stâng este umplut cu cantităţi variabile (a, a', a") şi lăsat să sufere contracţie izovolumică, se poate defini o relaţie relativ liniară, relaţia izovolumică presiune-volum.

Relaţiile presiune-volum ajută la ilustrarea efectelor diferitelor tensiuni asupra debitului cardiac. Debitul cardiac al ventriculului este produsul dintre frecvenţa cardiacă şi volumul de sânge pompat cu fiecare bătaie (volumul vascular cerebral). Lăţimea buclei presiune-volum este diferenţa dintre volumul telediastolic şi volumul telesistolic sau volumul stroke (vezi Figura 10-6). Volumul cursei depinde de trei parametri: contractilitate, postîncărcare şi preîncărcare (Figura 10-7). Schimbarea stării contractile a inimii va modifica lăţimea buclei de presiune-volum prin schimbarea poziţiei curbei presiunii sistolice izovolumice. Impedanţa împotriva căreia trebuie să lucreze inima (presiunea aortică pentru ventriculul stâng) se numeşte postsarcină; postsarcina crescută va determina o scădere a volumului cursei. Preîncărcarea este cantitatea de umplere a ventriculului la sfârşitul diastolei. Până la

un punct, cu cât un miocit sau o cameră ventriculară este întinsă mai mult, cu atât se va contracta mai mult (relaţia Frank-Starling), astfel încât preîncărcarea crescută va duce la o creştere a volumului stroke.

FIGURA 10-7 A: Creşterea postsarcinii de la b la b' scade volumul cursei de la bc la b'c'. B: Creşterea preîncărcării de la a la a' creşte volumul cursei de la bc la b'c', dar în detrimentul presiunii diastolice crescute. C: O stare din ce în ce mai contractilă deplasează relaţia izovolumică presiune-volum spre stânga, crescând volumul cursei de la bc la b'c'.

Relaţiile presiune-timp şi presiune-volum sunt esenţiale pentru înţelegerea mecanismelor fiziopatologice ale bolilor care afectează întreaga funcţie a camerei ventriculare, cum ar fi insuficienţa cardiacă şi anomaliile valvulare.

Fiziologie celulară

Miocite ventriculare şi atriale

Mecanismul celular al contracţiei miocitelor după stimularea electrică este prea complex pentru a fi abordat pe deplin în această secţiune, dar pot fi găsite discuţii excelente despre cuplarea electromecanică. Pe scurt, atunci când miocitul este stimulat, canalele de sodiu de pe membrana suprafeţei celulare (sarcolema) se deschid, iar ionii de sodiu (Na+) curg în gradientul lor electrochimic în celulă. Această creştere bruscă în interior a ionilor este responsabilă pentru creşterea bruscă a potenţialului de acţiune al miocitelor (faza 0) (Figura 10-8). Urmează o fază de platou, în timpul căreia potenţialul membranei celulare rămâne relativ neschimbat datorită fluxului interior al ionilor de calciu (Ca2+) şi fluxului exterior al ionilor de potasiu (K+) prin mai multe canale de potasiu specializate diferite. Repolarizarea are loc din cauza fluxului continuu de K+ în exterior după ce fluxul de Ca2+ sa oprit.

FIGURA 10—8 Modificări ale conductanţelor ionice responsabile de generarea potenţialelor de acţiune pentru ţesutul ventricular sau atrial (dreapta) şi o celulă sinusală sau nodul AV (stânga). În celulele nodale, canalele rapide de Na+ sunt absente, astfel încât creşterea potenţialului de acţiune este mult mai lentă. Depolarizare diastolică observată în celulele ganglionare + + 2+ 2+ 2+

este rezultatul scăderii efluxului de K şi al influxului lent de Na şi Ca. Ca (T): influx prin canalele de Ca (T); Ca2+ (L): influx prin canalele Ca2+ (L).

În interiorul celulei, modificarea potenţialului de membrană de la influxul brusc de Na+ şi creşterea ulterioară a Ca2+ intracelular determină reticulul sarcoplasmatic să elibereze un număr mare de ioni de calciu prin canale specializate de eliberare de Ca2+, deşi mecanismul exact de semnalizare este necunoscut. Odată ajuns în citoplasmă, totuşi, Ca2+ eliberat din reticulul sarcoplasmatic se leagă de proteinele reglatoare troponina şi tropomiozina. Miozina şi actina sunt apoi lăsate să interacţioneze şi punţile transversale dintre ele se îndoaie, dând naştere la contracţie (Figura 10-9). Procesul de relaxare este, de asemenea, puţin înţeles, dar pare să implice întoarcerea Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic prin intermediul a două proteine transmembranare încorporate în reticulul sarcoplasmatic: Ca2+-ATPaza şi fosfolamban. Recaptarea Ca2+ este un proces activ care necesită adenozin trifosfat (ATP).

FIGURA 10-9 Iniţierea contracţiei musculare de către Ca2+. Când Ca2+ se leagă de troponina C, tropomiozina este deplasată lateral, expunând locul de legare a miozinei pe actină (zonă întunecată). Hidroliza ATP modifică apoi conformaţia capului miozinei şi favorizează legarea acestuia la locul expus. Pentru simplitate, este prezentat doar unul dintre cele două capete ale moleculei de miozină-II. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

Celulele stimulatoare cardiace

Potenţialul de acţiune al celulelor stimulatoare cardiace este diferit de cel descris pentru miocitele ventriculare şi atriale (vezi Figura 10-8). Canalele rapide de sodiu sunt absente, astfel încât nu se observă o depolarizare rapidă de fază 0 în celulele nodale SA şi AV. În plus, aceste celule se caracterizează printr-o automatitate crescută de la o depolarizare spontană relativ rapidă în faza 4. O combinaţie între un flux redus de K+ şi un flux spre interior de Na+ şi Ca2+ prin canale specializate pare să fie responsabilă pentru această schimbare dinamică a potenţialului de membrană. Miofibrilele sunt rare, deşi prezente, în celulele stimulatoare cardiace specializate.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt diferenţele dintre stimulatorul cardiac şi proprietăţile de conducere în diferite regiuni ale inimii şi de ce aceste diferenţe explică observaţia că impulsurile electrice cardiace apar în mod normal în nodul SA?

Descrieţi analiza presiune-timp prin ciclul cardiac.

Descrieţi analiza presiune-volum prin ciclul cardiac.

Ce sunt preîncărcare şi postîncărcare?

Descrieţi pe scurt mecanismul molecular al cuplării electromecanice în contracţia miocitelor cardiace.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR CARDIOVASCULARE SELECTATE

ARITMII

În repaus, inima este activată în mod normal cu o frecvenţă de 50-100 bpm. Ritmurile anormale ale inimii (aritmii) pot fi clasificate fie ca prea lente (bradicardie), fie prea rapide (tahicardii).

Bradicardie

Bradicardia poate apărea din două mecanisme de bază. În primul rând, automatitatea redusă a nodului sinusal poate duce la ritm cardiac scăzut sau pauze. După cum se arată în Figura 1010, dacă activitatea stimulatorului cardiac al nodului sinusal încetează, inima va fi de obicei activată într-un ritm mai lent de către alte ţesuturi cardiace cu activitate de stimulator cardiac. Automaticitatea redusă a nodului sinusal poate apărea în perioadele de tonus vagal crescut (somn, masaj sinusal carotidian, „leşin comun"), odată cu creşterea în vârstă şi secundar medicamentelor (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu).

FIGURA 10—10 Bandă de ritm care arată bradicardie rezultată din pauza nodului sinusal. Activitatea atrială (săgeţi) încetează brusc, iar după aproximativ 3 sa se observă ritmul de evacuare a joncţiunii (J).

În al doilea rând, ritmurile cardiace lente pot apărea dacă impulsul cardiac este împiedicat să activeze ventriculii în mod normal din cauza blocării conducerii (Figura 10-11). Deoarece inelul valvular fibros este inert din punct de vedere electric, nodul AV şi fasciculul His formează în mod normal singura conexiune activă electric între atrii şi ventriculi. Deşi acest aranjament este util pentru prevenirea feedback-ului între cele două camere, face, de asemenea, nodul AV şi fascicul His locuri vulnerabile pentru conducerea blocată între atrii şi ventriculi. Deşi blocul poate fi observat fie în ramurile fasciculului stâng, fie în cel drept, bradicardia nu apare neapărat, deoarece ventriculii pot fi încă activaţi de fasciculul contralateral. Blocul atrioventricular a fost clasificat ca gradul I atunci când există un timp de conducere atrioventricular anormal de lung (interval PR > 0,22 s), dar activarea atriilor şi a ventriculilor demonstrează încă o asociere 1:1. În blocul atrioventricular de gradul doi, unele impulsuri atriale, dar nu toate, sunt conduse către ventriculi. În cele din urmă, în blocul de gradul trei, nu există asociere între activitatea atrială şi cea ventriculară. Blocul atrioventricular poate apărea odată cu vârsta, cu aportul vagal crescut şi ca efect secundar al anumitor medicamente. Blocul atrioventricular poate fi observat uneori şi în tulburările congenitale, cum ar fi distrofia musculară, scleroza tuberoasă şi lupusul eritematos sistemic

matern şi în tulburările dobândite, cum ar fi sarcoidoza, guta, boala Lyme, lupusul eritematos sistemic, spondilita anchilozantă şi boala coronariană.

FIGURA 10—11 Bandă de ritm care demonstrează blocul cardiac de gradul trei (complet) fără asociere între activitatea atrială (săgeți) şi activitatea ventriculară (puncte).

Bradicardia rezultată fie din scăderea automatismului, fie din blocarea conducerii necesită evaluare pentru a căuta cauze reversibile. Cu toate acestea, implantarea unui stimulator cardiac permanent este adesea necesară.

tahicardie

Tahicardiile pot apărea din trei mecanisme celulare de bază (Figura 10-12). În primul rând, automatitatea crescută care rezultă dintr-o depolarizare mai rapidă a fazei 4 poate provoca ritm cardiac rapid. În al doilea rând, dacă repolarizarea este întârziată (perioada de platou mai lungă), depolarizări spontane (cauzate de reactivarea canalelor de sodiu sau calciu) pot apărea uneori în faza 3 sau faza 4 a potențialului de acțiune. Aceste depolarizări se numesc activitate declanşată deoarece depind de existența unui potențial de acțiune precedent. Dacă aceste depolarizări ating pragul, tahicardia poate apărea în anumite stări patologice. În al treilea rând, şi cel mai frecvent, tahicardiile pot apărea dintr-un circuit de reintrare. Orice afecțiune care dă naştere unor regiuni paralele, dar separate electric, cu viteze de conducere diferite (cum ar fi zona de frontieră a unui infarct miocardic sau o conexiune atrioventriculară accesorie) poate servi drept substrat pentru un circuit de reintrare.

FIGURA 10—12 Tahiaritmiile pot apărea din trei mecanisme diferite. În primul rând, automatitatea crescută de la depolarizarea mai rapidă a fazei 4 poate provoca aritmii. În al doilea rând, în anumite condiții, depolarizările spontane în timpul fazei 3 (depolarizări timpurii post-depolarizări [EAD]) sau fazei 4 (postdepolarizări întârziate [DAD]) pot atinge în mod repetitiv pragul şi pot provoca tahicardie. Acesta pare să fie mecanismul tahicardiei ventriculare polimorfe (torsades de pointes) observat la unii pacienți care iau procainamidă sau chinidină şi aritmiile asociate cu toxicitatea digoxinei. În al treilea rând, cel mai frecvent mecanism pentru tahiaritmie este reintrarea. La reintrare, există două căi paralele cu proprietăți de conducere diferite (poate la zona de frontieră a unui infarct miocardic sau o regiune a ischemiei miocardice). Impulsul electric se deplasează în mod normal pe calea rapidă şi pe calea lentă (regiunea umbrită), dar în punctul în care cele două căi converg, impulsul care călătoreşte pe calea lentă este blocat, deoarece țesutul este refractar la depolarizarea recentă prin calea rapidă (a). Cu toate acestea, atunci când o bătaie prematură ajunge în circuit, blocarea poate apărea pe calea rapidă, iar impulsul va călători pe calea lentă (regiunea umbrită) (b). După ce a parcurs calea lentă, impulsul poate intra apoi pe calea rapidă în mod retrograd (care, din cauza întârzierii, şi-a

recuperat excitabilitatea) şi apoi poate reintra pe calea lentă pentru a începe o buclă continuă de activare sau circuit de reintrare (c).

Cel mai bine studiat exemplu de tahiaritmii reintrante este sindromul Wolff-Parkinson-White (Figura 10-13). După cum sa menţionat, nodul AV formează în mod normal singura conexiune electrică între atrii şi ventriculi. Poate din cauza formării incomplete a inelului, o conexiune atrioventriculară accesorie se găseşte la aproximativ 1 din 1000 de persoane. Această cale accesorie este de obicei compusă din ţesut atrial sau ventricular normal. Deoarece o parte a ventriculului este „preexcitată" pe calea accesorie mai degrabă decât prin nodul AV, ECG-ul de suprafaţă arată un interval PR scurt şi un QRS relativ larg cu o cursă ascendentă neîntreruptă, numită undă delta. Deoarece atriile şi ventriculii sunt legaţi prin două conexiuni paralele, tahicardiile reintrante sunt iniţiate cu uşurinţă. De exemplu, o contracţie atrială prematură ar putea fi blocată în calea accesorie, dar totuşi conduce către ventriculi prin nodul AV. Dacă a trecut suficient timp pentru ca calea accesorie să-şi recupereze excitabilitatea, impulsul cardiac poate călători în mod retrograd către atrii peste calea accesorie şi poate iniţia o tahicardie de reintrare.

FIGURA 10-13 Tahiaritmie reintrată rezultată din sindromul Wolff-Parkinson-White. R: Primele două bătăi demonstrează ritmul sinusal cu preexcitarea ventriculilor pe o cale accesorie. Săgeţile mari arată valul deltă. O contracţie prematură atrială (APC) blochează calea accesorie, ceea ce duce la normalizarea QRS, iar atriile sunt activate în mod retrograd prin intermediul căii accesorii (săgeţi mici) şi apare tahicardie supraventriculară. B: Panoul din stânga descrie schematic primele două bătăi ale benzii de ritm. QRS este larg datorită activării ventriculilor atât peste nodul AV, cât şi pe calea accesorie. Panoul din mijloc ilustrează contracţia prematură atrială, care este blocată în calea accesorie, dar conduce peste nodul AV. În panoul din dreapta, atriile sunt activate în mod retrograd pe calea accesorie şi este iniţiat un circuit de reintrare.

Cel mai bun exemplu de tahicardie din activitatea declanşată este sindromul QT lung. Cu mai bine de 40 de ani în urmă, anchetatorii au descris mai multe grupuri de pacienţi cu un sindrom congenital asociat cu un interval QT lung şi aritmii ventriculare. Datele au arătat că intervalul QT lung poate fi rezultatul mai multor defecte specifice ale canalului ionic. De exemplu, o reducere a funcţiei canalului de potasiu duce la o perioadă de platou prelungită (Figura 10-14). Faza prelungită de platou în ţesutul ventricular duce la un interval QT prelungit. Aceşti pacienţi sunt predispuşi la activitate declanşată din cauza reactivării

canalelor de sodiu și calciu (devreme după depolarizări). Activitatea declanșată în ventriculi poate duce la aritmii ventriculare care pun viața în pericol.

FIGURA 10-14 La anumiți pacienți cu sindrom QT lung, funcția canalului de potasiu este redusă (săgeți diagonale), ceea ce duce la prelungirea potențialului de acțiune al miocitelor ventriculare și la prelungirea intervalului QT. În unele cazuri, reactivarea canalelor de sodiu și calciu poate duce la declanșarea activității care poate iniția aritmii ventriculare care pun viața în pericol.

Indiferent de mecanism, abordarea managementului clinic imediat al tahicardiilor depinde dacă complexul QRS este îngust sau larg. Dacă complexul QRS este îngust, depolarizarea ventriculară trebuie să aibă loc în mod normal peste țesuturile de conducere specializate ale inimii, iar aritmia trebuie să aibă originea la sau deasupra nodului AV (supraventricular)

(Figura 10-1,).

FIGURA 10-15 În tahicardia supraventriculară, QRS-ul este îngust deoarece ventriculii sunt depolarizați peste țesuturile de conducere specializate normale (regiune albastru deschis). Cinci posibile aritmii sunt frecvent întâlnite. În primul rând, în fibrilația atrială, mai multe circuite de microreintrare pot duce la activarea haotică a atriului. Deoarece impulsurile ajung la nodul AV la intervale neregulate, depolarizarea ventriculară este neregulată. În al doilea rând, în flutterul atrial, un circuit de macroreintrare, care se deplasează în sus pe septul interatrial și în jos pe pereții laterali, poate activa atriile în mod regulat la aproximativ 300 bpm. Nodul AV poate conduce numai fiecare alta sau fiecare a treia bataie, astfel incat ventriculii sunt depolarizati la 150 sau 100 bpm. În tahicardia cu reintrare a nodului AV, în regiunea nodului AV există căi lente și rapide și se poate forma un circuit de microreintrare. În al patrulea rând, în reintrarea atrioventriculară, există o conexiune anormală între atriu și ventricul, astfel încât se poate forma un circuit de macroreintrare cu nodul AV formând calea lentă, iar conexiunea atrioventriculară anormală formând calea rapidă. În cele din urmă, în tahicardia atrială, o focalizare anormală a activității atriale, fie ca urmare a reintrarii, fie a activității declanșate, fie a automatității anormale, poate activa atriile în mod regulat.

Un complex QRS larg sugerează că activarea ventriculară nu are loc în mod normal peste țesuturile de conducere specializate ale inimii. Tahicardia provine din țesutul ventricular sau este o tahicardie supraventriculară cu conducere aberantă peste sistemul His-Purkinje sau o cale accesorie. Au fost elaborate criterii pentru a distinge între tahicardia ventriculară și supraventriculară cu aberanță.

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Funcţia inadecvată a pompei inimii, care duce la congestie rezultată din lichidul din plămâni şi ţesuturile periferice, este un rezultat final comun al multor procese de boli cardiace. Insuficienţa cardiacă (IC) este prezentă la aproximativ 3 milioane de oameni din Statele Unite; peste 400.000 de cazuri noi sunt raportate anual. Prezentarea clinică este foarte variabilă; pentru un pacient individual, simptomele şi semnele depind de cât de repede se dezvoltă insuficienţa cardiacă şi dacă aceasta implică ventriculul stâng, cel drept sau ambii.

1. Insuficienţă ventriculară stângă

Prezentare clinică

Pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă prezintă cel mai frecvent o senzaţie de dispnee (dispnee), în special atunci când sunt întinşi (ortopnee) sau noaptea (dispnee paroxistică nocturnă). În plus, pacientul se poate plânge de spută colorată cu sânge (hemoptizie) şi ocazional dureri în piept. Oboseala, nicturia şi confuzia pot fi, de asemenea, cauzate de insuficienţa cardiacă.

La examenul fizic, pacientul are de obicei frecvenţe respiratorii şi cardiace crescute. Pielea poate fi palidă, rece şi transpirată. În insuficienţa cardiacă severă, palparea pulsului periferic poate evidenţia bătăi alternante puternice şi slabe (pulsus alternans). Auscultarea plămânilor dezvăluie sunete anormale, numite râs, care au fost descrise ca „frunze trosnitoare". În plus, bazele câmpurilor pulmonare pot fi plictisitoare la percuţie. La examenul cardiac, impulsul apical este adesea deplasat lateral şi susţinut. Al treilea şi al patrulea zgomot al inimii pot fi auzite la auscultarea inimii. Deoarece mulţi pacienţi cu insuficienţă ventriculară stângă au şi insuficienţă însoţitoare a ventriculului drept, pot fi prezente şi semne de insuficienţă ventriculară dreaptă (vezi secţiunea următoare).

Etiologie

Insuficienţa cardiacă este un complex patofiziologic asociat cu disfuncţia inimii şi este un punct final comun pentru multe boli ale sistemului cardiovascular. Există multe cauze posibile (Tabelul 10-1), iar motivul specific pentru insuficienţa cardiacă la un anumit pacient trebuie căutat întotdeauna. În general, insuficienţa cardiacă poate fi cauzată de (1) sarcini de lucru inadecvate plasate pe inimă, cum ar fi supraîncărcarea de volum sau supraîncărcarea de presiune; (2) umplerea limitată a inimii; (3) pierderea miocitelor; sau (4) scăderea contractilităţii miocitelor. Oricare dintre aceste cauze poate iniţia o secvenţă evolutivă de evenimente care sunt descrise în continuare. Fiecare dintre aceste patru cauze poate avea mai multe mecanisme posibile. De exemplu, în ţările dezvoltate, cea mai frecventă cauză a pierderii miocitelor este moartea celulară din cauza unei artere obstrucţionate (vezi discuţiile despre ateroscleroză şi infarct miocardic mai târziu în capitol). Cu toate acestea, pierderea miocitelor poate apărea şi din tulburări genetice (adesea ale proteinelor intracelulare responsabile de arhitectura miocitelor; de exemplu, distrofină) sau ca răspuns inflamator (de exemplu, după o infecţie virală sau altă insultă).

TABELUL 10—1 Cauzele insuficienţei ventriculare stângi.

Supraîncărcare de volum

Valve regurgitante (mitrale sau aortice)

Stari cu randament ridicat: anemie, hipertiroidism

Suprasarcină de presiune

Hipertensiune arterială sistemică

Ieşire obstrucţionează! pe: stenoză aortică, hipertrofie septală asimetrică

Pierderea muşchilor

Infarctul miocardic din boala coronariană

Boala ţesutului conjunctiv: lupus eritematos sistemic

Pierderea contractilităţii

Otrăvuri: alcool, cobalt, doxorubicină

Infecţii: virale, bacterii!

Mutaţii genetice ale arhitecturii celulare sau proteinelor sarcomere

Umplere restricţionată

Stenoza mitrală

Boala pericardică: pericardită constrictivă, tamponada pericardică

Boli infiltrative: amiloidoza

Fiziopatologia

Fiziopatologia insuficienţei cardiace este complexă şi trebuie înţeleasă la mai multe niveluri. În mod tradiţional, cercetările s-au concentrat pe modificările hemodinamice ale inimii în deficienţă, considerând inima ca un organ izolat. Cu toate acestea, studiile asupra inimii în deficienţă au subliniat importanţa înţelegerii schimbărilor la nivel celular şi a interacţiunilor neuro-hormonale dintre inimă şi alte organe ale corpului (Tabelul 10-2).

TABELUL 10—2 Modificări patofiziologice asociate cu insuficienţa cardiacă.

Modificări hemodinamice

Scăderea debitului (disfuncţie sistolică) Scăderea umplerii (disfuncţie diastolică)

Modificări neurohormonale

Activarea sistemului simpatic

Reni n- angi oten sin system a cti vat ion Vasopresin release

Eliberarea de citokine

Modificări celulare

Manipulare intracelulară ineficientă a Ca2+

Desensibilizare adrenergică

Hipertrofia miocitelor

Re-exprimarea proteinelor fenotipului fetal Moartea celulară (apoptoză)

Fibroză

A. Modificări hemodinamice — Din punct de vedere hemodinamic, insuficienţa cardiacă poate apărea din agravarea funcţiei sistolice sau diastolice sau, mai frecvent, o combinaţie a ambelor. În disfuncţia sistolică, curba presiunii sistolice izovolumice a relaţiei presiune-volum este deplasată în jos (Figura 10-16A). Aceasta reduce volumul inimii cu o scădere concomitentă a debitului cardiac. Pentru a menţine debitul cardiac, inima poate răspunde cu trei mecanisme compensatorii: În primul rând, revenirea crescută a sângelui la inimă (preîncărcare) poate duce la creşterea contracţiei sarcomerului (relaţia Frank-Starling). În relaţia presiune-volum, inima operează la a' în loc de a, iar volumul stroke creşte, dar cu preţul creşterii presiunii telediastolice (Figura 1016D). În al doilea rând, o creştere a eliberării de catecolamine poate creşte debitul cardiac atât prin creşterea ritmului cardiac, cât şi prin deplasarea curbei izovolumetrice sistolice spre stânga (Figura 10-16C). În cele din urmă, muşchiul cardiac poate hipertrofia şi volumul ventricular poate creşte, ceea ce deplasează curba diastolică spre dreapta (Figura 10-16B). Deşi fiecare dintre aceste mecanisme compensatorii poate menţine temporar debitul cardiac, fiecare este limitat în capacitatea sa de a face acest lucru şi, dacă motivul de bază al disfuncţiei sistolice rămâne netratat, inima eşuează în cele din urmă.

FIGURA 10-16 A: Disfuncţia sistolică este reprezentată de o deplasare a curbei izovolumice presiune-volum spre dreapta (linia întreruptă), scăzând astfel volumul sistologic. Ventriculul poate compensa prin (B) deplasarea relaţiei presiune diastolică-volum spre dreapta (linia întreruptă) prin creşterea volumului sau elasticităţii ventriculului stâng, (C) creşterea stării contractile (linia întreruptă) prin activarea catecolaminelor circulante şi (D) creşterea umplerii sau preîncărcării (a la a').

În disfuncţia diastolică, poziţia curbei izovolumice sistolice rămâne neschimbată (se păstrează contractilitatea miocitelor). Cu toate acestea, curba presiunea diastolică-volum este deplasată spre stânga, cu o creştere însoţitoare a presiunii end-diastolice din ventricul stâng şi simptome de insuficienţă cardiacă (figura 1017). Disfuncţia diastolică poate fi prezentă în orice boală care provoacă scăderea relaxării, scăderea reculului elastic sau creşterea rigidităţii ventriculului. Hipertensiunea arterială duce adesea la creşteri compensatorii ale grosimii peretelui ventricular stâng care pot provoca disfuncţie diastolică prin modificarea tuturor celor trei parametri. Lipsa de sânge suficient pentru miocite (ischemie) poate provoca, de asemenea, disfuncţie diastolică prin scăderea relaxării. Dacă ischemia este severă, ca şi în infarctul miocardic, pot apărea leziuni ireversibile ale miocitelor, cu înlocuirea celulelor contractile cu fibroză, ceea ce va duce la disfuncţie sistolică. La majoritatea pacienţilor, o combinaţie de disfuncţie sistolică şi diastolică este responsabilă pentru simptomele insuficienţei cardiace.

FIGURA 10-17 În disfuncţia diastolică, relaţia presiune diastolică-volum este deplasată în sus şi la stânga (linia întreruptă), ceea ce duce la o presiune terminală diastolică a ventriculului stâng crescut (a') şi la reducerea volumului sistologic.

B. Modificări neuro-hormonale — După o leziune a inimii (vezi Tabelul 10-), se observă o secreţie crescută de neuro-hormoni şi citokine endogene. Iniţial, o creştere a activităţii sistemelor adrenergice şi renină-angiotensină oferă un răspuns compensator care menţine perfuzia organelor vitale. Cu toate acestea, în timp, aceste modificări pot duce la o deteriorare progresivă a funcţiei cardiace.

Activitatea simpatică crescută apare la începutul dezvoltării insuficienţei cardiace. Nivelurile plasmatice crescute de norepinefrină determină o contractilitate cardiacă crescută şi o frecvenţă cardiacă crescută care ajută iniţial la menţinerea debitului cardiac. Cu toate acestea, creşterile continue duc la creşterea preîncărcării (ca urmare a vasoconstricţiei venoase) şi a postîncărcării (din vasoconstricţia arterială), care poate agrava insuficienţa cardiacă. În plus, hiperactivitatea simpatică provoacă modificări celulare dăunătoare, discutate în secţiunea următoare.

Scăderea tensiunii arteriale renale stimulează eliberarea de renină şi creşte producţia de angiotensină II. Atât angiotensina II, cât şi activarea simpatică provoacă vasoconstricţie arteriolară glomerulară eferentă, care ajută la menţinerea ratei de filtrare glomerulară în ciuda unui debit cardiac redus. Angiotensina II stimulează sinteza aldosteronului, ceea ce duce la resorbţia sodiului şi la excreţia de potasiu de către rinichi. Cu toate acestea, se iniţiază un cerc vicios, deoarece hiperactivitatea continuă a sistemului renină-angiotensină duce la vasoconstricţie severă, creşterea postsarcină şi o reducere suplimentară a debitului cardiac şi a ratei de filtrare glomerulară.

Insuficienţa cardiacă este asociată cu o creştere a eliberării de vasopresină din glanda pituitară posterioară. Vasopresina este un alt vasoconstrictor puternic care promovează şi reabsorbţia apei în tubii renali.

Insuficienţa cardiacă este asociată cu eliberarea de citokine şi alte peptide circulante. Citokinele sunt o familie eterogenă de proteine care sunt secretate de macrofage, limfocite, monocite şi celule endoteliale ca răspuns la leziuni. Interleukinele (IL) şi factorul de necroză tumorală (TNF) sunt cele două grupuri majore de citokine care pot avea un rol fiziopatologic important în insuficienţa cardiacă. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost găsită o reglare în sus a genei responsabile de TNF cu o creştere însoţitoare a nivelurilor plasmatice circulante de TNF. TNF pare să aibă un rol important în ciclul hipertrofiei miocitelor şi al morţii celulare (apoptoză), descrise în secţiunea următoare. Datele preliminare in vitro sugerează că IL-1 poate accelera hipertrofia miocitelor. O altă peptidă importantă pentru mediarea unora dintre efectele fiziopatologice observate în insuficienţa cardiacă este endotelina puternic vasoconstrictor, care este eliberată din celulele endoteliale. Datele preliminare au sugerat că eliberarea excesivă de endotelină poate fi responsabilă pentru hipertensiunea arterială în arterele pulmonare observată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ventriculară stângă. Endotelina este, de asemenea, asociată cu creşterea miocitelor şi depunerea de colagen în interstiţial

matrice.

Modificări celulare — Modificările patofiziologice la nivel celular sunt foarte complexe şi includ modificări în manipularea Ca2+, receptorii adrenergici, aparatul contractil şi structura miocitelor.

În insuficienţa cardiacă, atât livrarea Ca2+ către aparatul contractil, cât şi recaptarea Ca2+ de către reticulul sarcoplasmatic sunt încetinite. Scăderea nivelurilor de acid ribonucleic mesager (ARNm) pentru canalele specializate de eliberare a Ca2+ au fost raportate de unii cercetători. În mod similar, miocitele de la inimile în deficienţă au niveluri reduse de ARNm pentru cele două proteine reticulului sarcoplasmatic, fosfolamban şi Ca2+-ATPaza.

Două clase majore de receptori adrenergici se găsesc în inima umană. Receptorii alfa1-adrenergici sunt importanţi pentru inducerea hipertrofiei miocardice; nivelurile receptorilor al sunt uşor crescute în insuficienţa cardiacă. Insuficienţa cardiacă este asociată cu o desensibilizare semnificativă a receptorilor p-adrenergici ca urmare a activării simpatice cronice. Acest efect este mediat de reglarea în jos a receptorilor p1-adrenergici, decuplarea în aval a căii de transducţie a semnalului şi reglarea în sus a proteinelor G inhibitoare. Toate aceste modificări duc la o reducere suplimentară a contractilităţii miocitelor.

Miocitele cardiace nu pot prolifera odată ce s-au maturizat la forma lor adultă. Cu toate acestea, există o rotaţie constantă a proteinelor contractile care alcătuiesc sarcomerul. Ca răspuns la stresul hemodinamic asociat cu insuficienţa cardiacă, angiotensina II, TNF, norepinefrina şi alte molecule induc sinteza proteinelor prin mediatori intranucleari ai

activităţii genelor, cum ar fi c-fos, c-jun şi c-myc. Acest lucru determină hipertrofia miocitelor cu o creştere a numărului de sarcomere şi o re-exprimare a formelor fetale şi neonatale ale miozinei şi troponinei. Activarea acestui program primitiv are ca rezultat dezvoltarea unor miocite mari care nu se contractă în mod normal şi au activitate ATPazei scăzută.

Inima se măreşte ca răspuns la stresul hemodinamic continuu. Modificările în dimensiunea şi forma miocardului asociate cu insuficienţa cardiacă sunt denumite în mod colectiv remodelare ventriculară stângă. Mai multe modificări tisulare par să medieze acest proces. În primul rând, insuficienţa cardiacă este asociată cu pierderea miocitelor printr-un proces numit apoptoză (moartea celulară programată). Spre deosebire de procesul de necroză, celulele apoptotice demonstrează iniţial o scădere a volumului celular fără perturbarea membranei celulare. Cu toate acestea, pe măsură ce procesul apoptotic continuă, miocitul moare în cele din urmă şi „găuri" sunt lăsate în miocard. Pierderea miocitelor pune un stres crescut asupra miocitelor rămase. Procesul de apoptoză este accelerat de semnalele proliferative care stimulează hipertrofia miocitelor, cum ar fi TNF. Deşi apoptoza este un proces normal esenţial în organele formate din celule în proliferare, în inimă apoptoza iniţiază un cerc vicios prin care moartea celulelor provoacă un stres crescut care duce la hipertrofie şi la accelerarea ulterioară a apoptozei.

O a doua modificare tisulară observată în insuficienţa cardiacă este o cantitate crescută de ţesut fibros în spaţiile interstiţiale ale inimii. Depunerea de colagen rezultă din activarea fibroblastelor şi moartea miocitelor. Eliberarea endotelinei duce la depunerea interstiţială de colagen. Creşterea ţesutului conjunctiv creşte rigiditatea camerei şi deplasează curba presiune diastolică-volum spre stânga.

În cele din urmă, insuficienţa cardiacă este asociată cu dilatarea treptată a ventriculului. „Alunecarea" miocitelor ca urmare a activării colagenazelor care perturbă reţeaua de colagen poate fi responsabilă pentru acest proces.

Manifestări clinice

Simptome

Dificultăţi de respiraţie, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă

- Deşi multe detalii despre mecanismele fiziologice ale senzaţiei de dispnee sunt neclare, evenimentul care provoacă este probabil creşterea presiunii capilare pulmonare ca o consecinţă a presiunii crescute a ventriculului stâng şi atrial. Creşterea presiunii capilare pulmonare în raport cu presiunea oncotică plasmatică determină deplasarea lichidului în spaţiile interstiţiale ale plămânului (edem pulmonar), care poate fi observat pe filmul cu raze X toracice (Figura 10-18). Edemul interstiţial stimulează probabil receptorii J juxtacapilari, care la rândul lor provoacă o respiraţie reflexă superficială şi rapidă. Înlocuirea aerului în plămâni cu sânge sau lichid interstiţial poate provoca o reducere a capacităţii vitale, o fiziologie restrictivă şi captarea aerului ca urmare a închiderii căilor respiratorii mici. Munca de respiraţie creşte pe măsură ce pacientul încearcă să distendă

plămânii rigidi, ceea ce poate duce la oboseala muşchilor respiratori şi senzaţia de dispnee. Modificările în distribuţia ventilaţiei şi perfuziei au ca rezultat o nepotrivire relativă ventilaţie-perfuzie, cu lărgirea consecutivă a gradientului de O2 alveo-arterial, hipoxemie şi creşterea spaţiului mort. Edemul pereţilor bronşici poate duce la o mică obstrucţie a căilor respiratorii şi poate produce respiraţie şuierătoare („astm cardiac"). Dificultăţile de respiraţie apare în poziţie decubit (ortopnee) din cauza reducerii acumularii de sânge în extremităţi şi abdomen şi, deoarece pacientul operează pe porţiunea abruptă a curbei presiune diastolică-volum, orice creştere a returului sanguin duce la creşteri marcate ale presiunii ventriculare.

Pacienţii învaţă de obicei să minimizeze ortopneea dormind cu partea superioară a corpului sprijinită de două sau mai multe perne. Debutul brusc al detresei respiratorii severe pe timp de noapte - dispneea paroxistica nocturna - apare probabil din cauza suportului adrenergic redus al functiei ventriculare care apare in timpul somnului, a cresterii intoarcerii sangelui asa cum a fost descris anterior si a depresiei normale nocturne a centrului respirator.

FIGURA 10-18 Film radiografic toracic posteroanterior la un bărbat cu edem pulmonar acut rezultat din insuficienţa ventriculară stângă. Observaţi densitatea aripii liliacului, mărirea cardiacă, dimensiunea crescută a vaselor lobului superior şi congestia venoasă pulmonară. (Reprodus, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, ed. a 6-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Oboseală, confuzie — Oboseala apare probabil din cauza incapacităţii inimii de a furniza cantităţi adecvate de sânge muşchilor scheletici. Confuzia poate apărea în insuficienţa cardiacă avansată din cauza perfuziei insuficiente a creierului.

Nicturie – Insuficienţa cardiacă poate duce la o perfuzie renală redusă în timpul zilei, în timp ce pacientul este în poziţie verticală, care se normalizează doar noaptea în timp ce pacientul este în decubit dorsal, cu diureză consecutivă.

Dureri toracice — Dacă cauza eşecului este boala coronariană, pacienţii pot avea dureri toracice secundare ischemiei (angina pectorală). În plus, chiar şi fără ischemie, insuficienţa cardiacă acută poate provoca dureri în piept prin mecanisme necunoscute.

Examenul fizic

Rale, revărsat pleural — Creşterea lichidului în spaţiile alveolare de la mecanismele descrise anterior poate fi auzită ca rale. Creşterea presiunii capilare poate provoca, de asemenea, acumularea de lichid în spaţiile pleurale.

Impulsul apical deplasat şi susţinut — La majoritatea oamenilor, contracţia inimii poate fi apreciată prin palparea atentă a peretelui toracic (impulsul apical). Impulsul apical normal este resimţit pe linia media-claviculară în al patrulea sau al cincilea spaţiu intercostal şi este palpabil doar în prima parte a sistolei. Când impulsul apical poate fi simţit în ultima parte a sistolei, acesta este susţinut. Impulsurile susţinute sugerează că sunt prezente creşteri ale volumului sau masei ventriculare stângi. În plus, atunci când volumul ventricularului stâng este crescut ca mecanism compensator al insuficienţei cardiace, impulsul apical este deplasat lateral.

Al treilea zgomot cardiac (S3) — Al treilea zgomot cardiac este un sunet joase auzit în timpul umplerii rapide a ventriculului în diastola timpurie (Figura 10-19A). Mecanismul exact responsabil pentru geneza celui de-al treilea zgomot cardiac este necunoscut, dar sunetul pare să rezulte fie din decelerarea bruscă a sângelui pe măsură ce sunt atinse limitele elastice ale camerei ventriculare, fie din impactul real al peretelui ventricular împotriva peretelui toracic. Deşi un al treilea zgomot cardiac este normal la copii şi adulţii tineri, este rar auzit la adulţii sănătoşi cu vârsta peste 40 de ani. La aceşti indivizi, prezenţa unui al treilea zgomot cardiac este aproape patognomonică a insuficienţei ventriculare. Creşterea volumelor şi presiunilor terminale sistolice caracteristice inimii în deficienţă sunt probabil responsabile pentru al treilea zgomot proeminent al inimii. Când apare din cauza insuficienţei ventriculare stângi, al treilea zgomot cardiac este de obicei auzit cel mai bine la vârf. Poate fi prezentă la pacienţii cu disfuncţie diastolică sau sistolică.

Al patrulea zgomot cardiac (S4) — În mod normal, sunetele care decurg din contracţia atrială nu sunt auzite. Cu toate acestea, dacă există o rigiditate crescută a ventriculului, uneori poate fi auzit un sunet joasă la final de diastolă care apare concomitent cu contracţia atrială (Figura 10-19B). Ca şi în cazul celui de-al treilea zgomot cardiac, mecanismul exact pentru geneza celui de-al patrulea zgomot cardiac este necunoscut. Cu toate acestea, probabil apare din decelerația bruscă a sângelui într-un ventricul necompliant sau din impactul brusc al unui ventricul rigid împotriva peretelui toracic. Cel mai bine se aude lateral peste apex în punctul de impuls maxim, în special atunci când pacientul este parţial răsturnat pe partea stângă. Al patrulea zgomot cardiac este frecvent auzit la orice pacient cu insuficienţă cardiacă rezultată din disfuncţia diastolică.

Piele palidă, rece şi transpirată — Pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă au adesea vasoconstricţie periferică, care menţine fluxul sanguin către organele centrale şi cap. În unele cazuri, pielea pare întunecată din cauza conţinutului redus de oxigen din sângele venos, ca urmare a extracţiei crescute de oxigen din ţesuturile periferice care primesc un flux sanguin scăzut. Transpiraţia apare deoarece căldura corpului nu poate fi disipată prin patul vascular îngust al pielii.

2. Insuficienţă ventriculară dreaptă

Prezentare clinică

Simptomele insuficienţei ventriculare drepte includ dificultăţi de respiraţie, edem la pedală şi dureri abdominale.

Constatările la examenul fizic sunt similare cu cele ale insuficienţei ventriculare stângi, dar în poziţii diferite, deoarece ventriculul drept este anatomic anterior şi la dreapta ventriculului stâng (vezi Figura 10-1). Pacienţii cu insuficienţă ventriculară dreaptă pot avea un al treilea zgomot al inimii auzit cel mai bine la marginea sternului sau o înălţime sistolica susţinută a sternului. Inspecţia gâtului relevă presiuni venoase jugulare crescute. Deoarece cea mai frecventă cauză a insuficienţei ventriculare drepte este insuficienţa ventriculară stângă, semnele de insuficienţă ventriculară stângă sunt adesea prezente.

Etiologie

Insuficienţa ventriculară dreaptă poate avea mai multe cauze. După cum sa menţionat, insuficienţa ventriculară stângă poate provoca insuficienţă ventriculară dreptă din cauza postsarcinii crescute plasate pe ventriculul drept. Postsarcina crescută poate fi prezentă şi din anomalii ale arterelor pulmonare sau ale capilarelor. De exemplu, fluxul crescut de la un şunt congenital poate provoca constricţie reactivă a arterei pulmonare, creşterea postsarcină a ventriculului drept şi, în cele din urmă, insuficienţă ventriculară dreaptă. Insuficienţa ventriculară dreaptă poate apărea ca o sechelă a bolii pulmonare (cor pulmonale) din cauza distrugerii patului capilar pulmonar sau a vasoconstricţiei arteriolelor pulmonare indusă de hipoxie. Insuficienţa ventriculară dreaptă poate fi cauzată şi de ischemia ventriculară dreaptă, de obicei în cadrul unui infarct miocardic al peretelui inferior (Tabelul 10-3).

TABELUL 10—3 Cauzele insuficienţei ventriculare drepte.

Eşec din partea stângă

Obstrucţie precapilară

Hipertensiune pulmonară congenitală (sunturi, obstrucţie).

Insuficienţă ventriculară dreaptă primară

Infarct ventricular drept

Cor pulmonar

Vasoconstricţie indusă de hipoxie

Embolie pulmonară

Boala pulmonară obstructivă cronică

Fiziopatologia

Fiziopatologia insuficienței ventriculare drepte este similară cu cea descrisă pentru ventriculul stâng. Atât anomaliile sistolice, cât și cele diastolice ale ventriculului drept pot fi prezente și apar de obicei din cauza încărcărilor inadecvate plasate pe ventricul sau a pierderii primare a contractilității miocitelor.

Pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă izolată (hipertensiune pulmonară, cor pulmonar) pot avea un motiv mecanic pentru insuficiența ventriculară stângă. Septul interventricular este de obicei înclinat spre ventriculul drept cu pereții mai subțiri și cu presiune inferioară. Când presiunea ventriculului drept crește în raport cu stânga, septul interventricular se poate înclina spre stânga și poate preveni umplerea eficientă a ventriculului stâng, ceea ce poate duce la congestie pulmonară. Rareori, înclinarea poate fi atât de severă încât fluxul ventricular stâng este parțial obstrucționat.

Manifestări clinice

A. Dificultăți de respirație—În insuficiența ventriculară stângă, pacienții pot avea dificultăți de respirație din cauza edemului pulmonar, așa cum sa discutat anterior. La pacienții cu insuficiență pe partea dreaptă ca urmare a bolii pulmonare, respirația scurtă poate fi o manifestare a bolii de bază (de exemplu, embolie pulmonară, boală pulmonară obstructivă cronică). La unii pacienți cu insuficiență ventriculară dreaptă, congestia venelor hepatice cu formare de ascită poate afecta funcția diafragmatică normală și poate contribui la senzația de dispnee. În plus, doar reducerea debitului cardiac pe partea dreaptă poate provoca acidoză, hipoxie și foame de aer. Dacă cauza insuficienței pe partea dreaptă este un defect din partea stângă, cum ar fi stenoza mitrală, debutul insuficienței cardiace drepte poate uneori atenua simptomele edemului pulmonar din cauza scăderii sarcinii plasate pe ventriculul stâng.

B. Presiune venoasă jugulară crescută — Poziția pulsațiilor venoase ale venei jugulare interne poate fi observată în timpul examinării gâtului (Figura 10-20A). Distanța verticală deasupra inimii la care se observă pulsațiile venoase este o estimare a presiunii atriale drepte sau venoase centrale. Deoarece poziția atriului drept nu poate fi determinată cu precizie, înălțimea pulsației venoase jugulare este măsurată în raport cu unghiul lui Louis pe stern. Presiunea atrială dreaptă poate fi apoi aproximată adăugând 5 cm la înălțimea coloanei venoase (deoarece atriul drept este cu aproximativ 5 cm sub unghi). Pulsările venoase jugulare se observă de obicei la mai puțin de 7 cm deasupra atriului drept. Presiunile atriale crescute sunt prezente oricând această distanță este mai mare de 10 cm. Presiunile atriale crescute indică faptul că preîncărcarea ventriculului este adecvată, dar funcția ventriculară este scăzută și lichidul se acumulează în sistemul venos. Alte cauze ale presiunii jugulare crescute, pe lângă insuficiența cardiacă, includ tamponada pericardică, pericardita constrictivă și embolia pulmonară masivă.

FIGURA 10-20 A: Examinarea pulsului venos jugular şi estimarea presiunii venoase. (RA, atriul drept; RV, ventriculul drept.) B: Forme de undă de presiune venoasă jugulară în raport cu electrocardiograma (undă P, QRS şi undă T) şi primul şi al doilea zgomot cardiac (Si şi S2). Partea de jos a coborârii x apare coincidend cu primul zgomot cardiac (Si). Unda v apare imediat după ce impulsul apical este simţit în acelaşi timp în care se aude al doilea zgomot cardiac (S2). Consultaţi textul pentru explicaţii suplimentare ale formelor de undă venoase jugulare.

Pe lângă poziţia relativă, pot fi evaluate formele de undă individuale ale pulsului venos jugular. Pot fi recunoscute trei unde pozitive (a, c şi v) şi două unde negative (x şi y) (Figura 10-20B). Unda a este cauzată de presiunea atrială dreaptă transmisă de contracţia atrială. Unda c nu este de obicei prezentă la examinarea la pat; se crede că apare din bombarea valvei tricuspide în timpul contracţiei izovolumice a ventriculului drept. Se crede că coborârea x rezultă din relaxarea atrială şi deplasarea în jos a inelului tricuspidian în timpul sistolei. Unda v apare din umplerea continuă a atriului drept în timpul ultimei părţi a sistolei. Odată ce valva tricuspidă se deschide, sângele curge în ventriculul drept şi începe coborârea y. Evaluarea formelor de undă individuale va deveni deosebit de importantă atunci când se discută boala pericardică.

Anasarca, ascită, edemul pedalei, reflux hepatojugular şi durere abdominală - Presiunea crescută în partea dreaptă duce la acumularea de lichid în circulaţia venoasă sistemică. Congestia venoasă se poate manifesta prin edem generalizat (anasarca), ascită (colectare de lichid în spaţiul peritoneal) şi edem dependent (umflarea picioarelor şi picioarelor). Apăsarea ficatului timp de aproximativ 5 secunde poate duce la deplasarea sângelui în vena cavă; când ventriculul drept nu poate găzdui acest volum suplimentar, se poate observa o creştere a presiunii venoase jugulare („reflux hepatojugular"). Expansiunea ficatului din acumularea de lichid poate provoca distensia capsulei hepatice cu dureri abdominale în cadranul superior drept.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt manifestările clinice ale insuficienţei cardiace ventriculare stângi (IC) şi insuficienţei ventriculare drepte?

Care sunt cele patru categorii generale care reprezintă aproape toate cauzele IC?

Explicaţi diferenţele dintre fiziopatologia IC rezultată din disfuncţia sistolice versus disfuncţia diastolică.

Care sunt principalele manifestări clinice şi complicaţii ale insuficienţei cardiace stânga versus dreapta?

BOALA VALVULARA DE INIMA

Valvele cardiace disfuncţionale pot fi clasificate fie înguste (stenoză) fie neetanşe (regurgitaţie). Deşi valvele tricuspide şi pulmonare pot deveni disfuncţionale la pacienţii cu endocardită, leziuni congenitale sau sindrom carcinoid, anomaliile valvulare primare drepte sunt relativ rare şi nu sunt discutate în continuare aici. În această secţiune, sunt abordate mecanismele fiziopatologice ale valvelor aortice şi mitrale stenotice şi regurgitante.

Figura 10-21 oferă o clasificare generală a suflului cardiac. Orice proces de boală care creează un flux turbulent în inimă sau în vasele mari poate provoca un murmur. De exemplu, defectul septal ventricular este asociat cu un suflu sistolic din cauza conexiunii interventriculare anormale şi a diferenţei de presiune dintre ventriculul stâng şi cel drept; ductus arteriosus permeabil este asociat cu un suflu continuu din cauza unei legături persistente între artera pulmonară şi aortă. Cu toate acestea, leziunile valvulare sunt cauza principală a suflului cardiac. Astfel, înţelegerea suflulor cardiace oferă o perspectivă asupra proceselor patofiziologice care stau la baza leziunilor valvulare specifice.

I LaaAMAMAMaaa^ I

(a) Suflu de ejecţie sistolic aortic după un clic de ejecţie
şi care se termină înainte de al doilea zgomot cardiac

Si S2

|< Sistole Diastole

FIGURA 10-21 Momentul suflurilor cardiace principale.

Suflule cardiace pot fi fie sistolice, fie diastolice. În timpul sistolei, în timp ce ventriculul stâng se contractă, valva aortică este deschisă şi valva mitrală este închisă. Fluxul turbulent poate apărea fie din cauza unei valve mitrale incompetente, care duce la regurgitarea sângelui înapoi în atriu, fie din cauza unei valve aortice îngustate. În diastolă, situaţia este inversată, cu umplerea ventriculului stâng printr-o valvă mitrală deschisă în timp ce valva aortică este închisă. Fluxul turbulent apare atunci când există îngustarea valvei mitrale sau incompetenţa valvei aortice. Stenoza valvulară se dezvoltă de obicei lent în timp; leziunile care provoacă regurgitare valvulară pot fi fie cronice, fie acute.

Stenoza aortică

Prezentare clinică

Pentru toate cauzele stenozei aortice, există de obicei o perioadă lungă de latentă de obstrucţie care creşte lent înainte de apariţia simptomelor. În ordinea descrescătoare a frecvenţei, cele trei simptome caracteristice ale stenozei aortice sunt durerea toracică

(angina pectorală), sincopa şi insuficienţa cardiacă (vezi discuţia anterioară). Odată ce apar simptomele, prognosticul este prost dacă obstrucţia nu este tratată, cu speranţe medii de viaţă de 2, 3 şi 5 ani pentru angina pectorală, sincopă şi, respectiv, insuficienţă cardiacă.

La examenul fizic, palparea carotidei ascendente relevă o pulsaţie (puls) care este atât scăzută (parvus) cât şi tardivă (tardus) în raport cu impulsul apical. Palparea toracelui relevă un impuls apical care este deplasat lateral şi susţinut. La auscultare, se aude un suflu midsistolic, cel mai puternic la baza inimii şi adesea cu radiaţii la crestătura sternului şi la gât. În funcţie de cauza stenozei aortice, un sunet de ejecţie aortică clar, relativ înalt, poate fi auzit imediat după primul zgomot cardiac. În cele din urmă, un al patrulea zgomot cardiac (S4) este adesea prezent.

Etiologie

Tabelul 10-4 enumeră şi descrie diverse cauze ale stenozei aortice.

TABELUL 10-4 Cauzele stenozei aortice.

Fiziopatologia

Suprafaţa normală a valvei aortice este de aproximativ 3,5-4,0 cm2. Stenoza aortică critică este de obicei prezentă atunci când aria este mai mică de 0,8 cm2. În acest moment, gradientul sistolic dintre ventriculul stâng şi aortă poate depăşi 150 mm Hg, iar majoritatea pacienţilor sunt simptomatici (Figura 10-22A). Obstrucţia fixă a fluxului de ieşire plasează o postsarcină mare asupra ventriculului. Mecanismele compensatorii ale inimii pot fi înţelese examinând legea Laplace pentru o sferă, unde tensiunea peretelui (T) este proporţională cu produsul presiunii transmurale (P) şi razei cavitare (r) şi invers proporţională cu grosimea peretelui (W):

Îngroşare şi stenoză

Valva aortică stenotică văzută de sus

Atriul stâng

Hipertrofia ventriculului stâng

Valva aortică tricuspidă

Dilataţie poststenotică aortă ascendentă

Valva aortică calcificată

FIGURA 10-22 Stenoza aortică. A: Desen al inimii stângi în vedere oblică anterioară stângă care arată caracteristicile anatomice ale stenozei aortice. Observaţi structuri mărite: ventriculul stâng (îngroşat); dilatarea poststenotică a aortei. B: Desen care prezintă caracteristicile auscultatorii şi hemodinamice ale stenozei aortice predominante. Caracteristicile cardinale includ hipertrofia ventriculară stângă şi suflu de ejecţie sistolic. (A, valvă aortică; EC, clic de ejecţie; P, valvă pulmonară; SM, suflu sistolic.) (Redesenat, cu permisiunea, de la Cheitlin MD

et al, eds. Cardiologie clinică, ed. a VI-a. Publicat inițial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.) C: buclă presiune-volum în stenoza aortică. Ventriculul stâng devine îngroşat şi mai puţin compliant, forţând curba presiunea diastolică-volum în sus, ceea ce are ca rezultat creşterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng (a'). Deoarece ventriculul stâng trebuie să pompeze împotriva unui gradient fix (postsarcină crescută), b creşte la b'. În cele din urmă, hipertrofia ventriculului are ca rezultat o forţă inotropă crescută, care deplasează curba presiunii izovolumice spre stânga.

T « P x "■ w

Ca răspuns la suprasolicitarea de presiune (creşterea P), grosimea peretelui ventricular stâng creşte semnificativ - în timp ce raza cavitară rămâne relativ neschimbată - prin replicarea paralelă a sarcomerului. Aceste modificări compensatorii, denumite „hipertrofie concentrică", reduc creşterea tensiunii peretelui observată în stenoza aortică (vezi Regurgitarea aortică). Analiza buclelor presiune-volum dezvăluie că, pentru a menţine volumul sistologic şi din cauza scăderii complianţei ventriculare, presiunea finală diastolică a ventriculului stâng creşte semnificativ (Figura 10-22C). Ventriculul gros duce la o undă

proeminentă pe traseele presiunii atriale stângi, deoarece ventriculul devine mai dependent de contracţia atrială pentru a umple ventriculul.

Manifestări clinice

Simptome

Angina pectorală - Angina poate apărea din cauza mai multor mecanisme. În primul rând, aproximativ jumătate din toţi pacienţii cu stenoză aortică au boală coronariană concomitentă semnificativă. Chiar şi fără boală coronariană semnificativă, combinaţia dintre cerinţele crescute de oxigen din cauza hipertrofiei ventriculare şi scăderea aportului ca urmare a comprimării excesive a vaselor poate duce la ischemia relativă a miocitelor. În cele din urmă, a fost raportată obstrucţia arterei coronare de la embolii de calciu care decurg dintr-o valvă aortică stenotică calcifiată, deşi este o cauză mai puţin frecventă de angină.

Sincopa — Sincopa în stenoza aortică rezultă de obicei din scăderea perfuziei cerebrale din obstrucţia fixă, dar poate apărea şi din cauza aritmiilor atriale tranzitorii cu pierderea contribuţiei atriale efective la umplerea ventriculară. În plus, aritmiile care apar din ţesuturile ventriculare sunt mai frecvente la pacienţii cu stenoză aortică şi pot provoca sincope.

Insuficienţă cardiacă—(vezi Insuficienţă cardiacă.) Creşterea progresivă a presiunii telediastolice ventriculare stângi poate determina creşterea presiunii venoase pulmonare şi edem pulmonar.

Examenul fizic - Deoarece există o obstrucţie fixă a curgerii, cursul carotidei este scăzut şi întârziat. Hipertrofia ventriculară stângă face ca impulsul apical să fie deplasat lateral şi să devină susţinut. Dependenţa crescută de contracţia atrială este responsabilă pentru S4 proeminent. Curgerea prin orificiul restrâns dă naştere unui suflu midsistolic. Suflul se aude, de obicei, cel mai bine la baza inimii, dar iradiază adesea spre gât şi apex. Se prezintă de obicei ca un suflu crescendo-decrescendo şi, spre deosebire de regurgitarea mitrală, primul şi al doilea zgomot cardiac sunt uşor de auzit. Pe măsură ce îngustarea valvei aortice se agravează, suflul atinge vârful mai târziu în sistolă. Când sunt prezente foliole calcificate, suflul tinde să aibă o calitate mai aspră. Un sunet de ejecţie aortică, cauzat de verificarea bruscă a foilor în timp ce se deschid, se aude doar atunci când foilele rămân destul de mobile, ca în valvele malformate congenital.

Deşi obstrucţia fluxului sanguin din ventriculul stâng rezultă de obicei din boala valvulară, obstrucţia poate apărea şi deasupra sau sub valvă şi se poate prezenta oarecum în acelaşi mod ca stenoza aortică valvulară. Un raft membranos care blochează parţial fluxul chiar deasupra valvei din aortă poate fi uneori prezent încă de la naştere. În această afecţiune, suflul sistolic se aude de obicei cel mai bine la primul spaţiu intercostal la marginea sternală dreaptă. Stenoza subvalvulară poate apărea la unii pacienţi care dezvoltă hipertrofie severă a inimii (Figura 10-23). Cardiomiopatia hipertrofică este o tulburare genetică care implică

adesea o mutaţie a uneia dintre proteinele sarcomerului, cum ar fi miozina sau actina. Această entitate clinică bine-cunoscută — cardiomiopatia hipertrofică — se poate manifesta şi printr-un suflu sistolic crescendo-decrescendo observat la examenul fizic. Cu toate acestea, obstrucţia tractului de ieşire în cardiomiopatia hipertrofică este dinamică, cu o obstrucţie mai mare atunci când preîncărcarea este scăzută din scăderea volumului intra-ventricular. Din acest motiv, ca pacientul să stea în picioare sau să efectueze manevra Valsalva (efort expirator împotriva unei glote închise), ambele care scad întoarcerea venoasă, determină creşterea suflului. Ambele manevre determină o scădere a suflurilor cauzate de stenoza valvulară, deoarece mai puţin volum absolut de sânge curge prin valva aortică stenotică.

Caracteristici cardinale:

Hipertrofie ventriculară stângă (în special septală), disfuncţie diastolică; obstrucţia fluxului sistolic, mişcarea anterioară sistolică a valvei mitrale; golirea excesivă a ventriculului stâng.

Factori variabili:

Severitate; nivelul de rezistenţă periferică; rezistenţă scăzută şi plumb cu volum de sânge scăzut

la obstacol.

FIGURA 10—23 Cardiomiopatie hipertrofică (vedere laterală stângă). Sunt afişate caracteristicile cardinale. (Redesenat, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, a 6-a ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Regurgitare aortică

Prezentare clinică

Regurgitarea aortică poate fi cronică sau acută. În regurgitarea aortică cronică, există o perioadă lungă de latentă în care pacientul rămâne asimptomatic pe măsură ce inima răspunde la sarcina de volum. Când mecanismele compensatorii eşuează, simptomele eşecului din partea stângă devin manifeste. În regurgitarea aortică acută, mecanismele compensatorii nu au timp să fie activate, astfel încât respiraţia scurtă, edem pulmonar şi hipotensiune arterială – adesea cu colaps cardiovascular – apar brusc.

Examenul fizic al pacienţilor cu insuficienţă aortică cronică evidenţiază pulsuri hiperdinamice (bat). Impulsul apical este hiperdinamic si deplasat lateral. La auscultare, pot fi auzite trei suflu: un suflu precoce diastolic înalt, un suflu diastolic numit murmur Austin Flint şi un suflu sistolic. Un al treilea zgomot cardiac este adesea prezent. Cu toate acestea, în regurgitarea aortică acută, semnele periferice sunt adesea absente, iar în multe cazuri impulsul ventricular stâng este normal. La auscultare, suflul diastolic este mult mai moale, iar suflul Austin Flint, dacă este prezent, este scurt. Primul zgomot al inimii va fi blând şi uneori absent.

Etiologie

Regurgitarea aortică cronică şi acută poate rezulta fie din anomalii valvulare, fie din rădăcina aortică (Tabelul 10-5).

TABELUL 10—5 Cauze ale insuficienţei aortice.

Fiziopatologia

Insuficienţa aortică pune o sarcină de volum pe ventriculul stâng deoarece în timpul diastolei, sângele pătrunde în ventricul atât din atriul stâng, cât şi din aortă. Daca regurgitarea se dezvolta incet, inima raspunde la cresterea presiunii diastolice prin alungirea fibrelor si replicarea sarcomerelor in serie, ceea ce duce la cresterea volumelor ventriculare. Deoarece presiunea sistolică rămâne relativ neschimbată, stresul crescut al peretelui - prin legea Laplace - poate fi compensat printr-o creştere suplimentară a grosimii peretelui. Acest răspuns, „hipertrofie excentrică" – numită aşa pentru că cavitatea ventriculară se măreşte lateral în torace şi devine excentrică faţă de poziţia sa normală – explică geometria ventriculară diferită observată la pacienţii cu regurgitare aortică faţă de cei cu stenoză aortică (hipertrofie concentrică cauzată de suprasolicitarea presiunii sistolice). În cele din urmă, regurgitarea aortică cronică duce la volume ventriculare uriaşe, aşa cum se demonstrează în buclele presiune-volum (Figura 10-24). Ventriculul stâng funcţionează ca o pompă cu complianţă scăzută, gestionând volume mari de telediastolic şi de stroke, adesea cu o creştere mică a presiunii telediastolice. În plus, nu există o perioadă cu adevărat izovolumică de relaxare sau contracţie din cauza fluxului persistent în ventricul din circulaţia sistemică. Presiunea pulsului aortic este mărită. Presiunea diastolică scade din cauza fluxului regurgitant înapoi în ventriculul stâng şi a complianţei crescute a vaselor centrale mari (ca răspuns la creşterea volumului vascular); volumul sistologic crescut duce la creşterea presiunii sistolice (Figura 10-24C).

FIGURA 10-24 Insuficienţă aortică (regurgitaţie). A: Desen al inimii stângi în vedere oblică anterioară stângă care arată caracteristicile anatomice ale insuficienţei aortice. Observaţi structuri mărite: ventriculul stâng, aorta. B: Desen care arată caracteristicile auscultatorii şi hemodinamice ale insuficienţei aortice predominante. Caracteristicile cardinale includ ventriculul stâng hipertrofiat mare, aorta mare, volumul stroke crescut, presiunea mare a pulsului şi suflul diastolic. (A, valvă aortică; DM, suflu diastolic; P, valvă pulmonară; SM, suflu sistolic.) (Redesenat, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, ed. a 6-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de The McGraw-Hill Companies: Press in chronic. insuficienta. O mărire marcată a volumului ventricularului stâng deplasează curba presiune-volum diastolică spre dreapta. Hipertrofia ventriculului deplasează

curba presiune-volum izovolumică spre stânga (nu este prezentată), dar în cele din urmă ventriculul se dilată, contractilitatea scade şi curba presiune-volum izovolumică se deplasează spre dreapta. Volumul vascular cerebral este enorm, deşi volumul vascular cerebral efectiv poate fi modificat minim, deoarece o mare parte din creşterea volumului vascular cerebral se scurge înapoi în ventricul. Deoarece ventriculul este umplut în mod constant de la valva mitrală sau de la valva aortică incompetentă, nu există perioade izovolumice.

Manifestări clinice

Dificultăţi de respiraţie—Se poate dezvolta edemul pulmonar, în special dacă regurgitarea aortică este acută şi ventriculul nu are timp să compenseze creşterea bruscă a volumului. În regurgitarea aortică cronică, mecanismele compensatorii eşuează în cele din urmă şi inima începe să opereze pe porţiunea mai abruptă a curbei presiune-volum diastolică.

Examenul fizic

Pulsuri hiperdinamice — În regurgitarea aortică cronică, o presiune crescută a pulsului este responsabilă pentru mai multe semne periferice caracteristice. Palparea pulsului periferic relevă o creştere bruscă şi apoi o scădere a presiunii (ciocan de berbec sau puls Corrigan). Înclinarea capului (semnul DeMusset), pulsaţia ritmică a uvolei (semnul Muller) şi pulsaţia arterială observată în patul unghiei (pulsul Quincke) au fost descrise la pacienţii cu regurgitare aortică cronică.

Suflu — La pacienţii cu insuficienţă aortică pot fi auzite trei sufluuri cardiace: în primul rând, fluxul din volumul regurgitant înapoi în ventriculul stâng poate fi auzit ca un suflu diastolic precoce, suflant, ascuţit, de obicei perceput cel mai bine de-a lungul marginii sternale stângi. În al doilea rând, murmurul huruit descris de Austin Flint poate fi auzit la vârf în timpul oricărei părţi a diastolei. Se crede că murmurul Austin Flint rezultă din fluxul regurgitant de la valva aortică care loveşte foiţa anterioară a valvei mitrale, producând stenoză mitrală funcţională. În cele din urmă, un suflu sistolic crescendo-decrescendo, despre care se crede că provine din volumul stroke crescut care curge prin valva aortică, poate fi auzit la marginea sternului stâng.

În regurgitarea aortică acută, severă, suflul diastolic precoce poate fi mai moale din cauza egalizării diastolice rapide a presiunilor ventriculare şi aortice. Primul zgomot cardiac este slab din cauza închiderii precoce a valvei mitrale din cauza insuficienţei aortice şi a presiunii ventriculare crescute.

Al treilea zgomot cardiac — Un al treilea zgomot cardiac poate fi auzit din cauza insuficienţei cardiace concomitente sau din cauza umplerii diastolice precoce exagerate a ventriculului stâng.

Impulsul apical - Impulsul apical este deplasat lateral din cauza volumului crescut al ventriculului stâng.

Stenoza mitrală

Prezentare clinică

Simptomele stenozei mitrale includ dispnee, oboseală şi hemoptizie. Ocazional, pacientul se plânge de palpitaţii sau bătăi rapide ale inimii. În cele din urmă, pacientul cu stenoză mitrală poate prezenta simptome neurologice cum ar fi amorţeală tranzitorie sau slăbiciune a extremităţilor, pierderea bruscă a vederii sau dificultăţi de coordonare.

Suflu caracteristic stenozei mitrale este un zgomot diastolic târziu, joase. În plus, se poate auzi un pocnet de deschidere în prima porţiune a diastolei (Figura 10-25). Auscultarea plămânilor poate evidenţia raze.

FIGURA 10-25 Stenoza mitrală. A: Desen al inimii stângi în vedere oblică anterioară stângă care arată caracteristicile anatomice ale stenozei mitrale. Observaţi atriul stâng mărit şi ventriculul stâng mic. B: Desen care prezintă caracteristicile auscultatorii şi hemodinamice ale stenozei mitrale. Caracteristicile cardinale includ îngroşarea şi fuziunea cuspidelor valvei mitrale, presiunea atrială stângă crescută, mărirea atriului stâng, deschidere şi suflu diastolic. (A, aortic; DM, suflu diastolic; M, mitral; OS, snap de deschidere; P, pulmonar; PSM, suflu presistolic; T, tricuspid.) C: Ansa presiune-volum în stenoza mitrală. Umplerea ventriculului stâng este restricţionată de la a la a', scăzând volumul vascular cerebral la b'c'.

Etiologie

Stenoza mitrală este cel mai frecvent o sechelă a bolii reumatismale de inimă (capabil 10-6). Rareori, poate fi cauzată de leziuni congenitale sau depuneri de calciu. Masele atriale (mixoamele) pot provoca obstrucţia intermitentă a valvei mitrale.

TABELUL 10—6 Cauzele stenozei mitrale.

Fiziopatologia

Valva mitrală este în mod normal bicuspidă, cu cuspidul anterior aproximativ de două ori mai mare decât zona cuspidului posterior. Aria valvei mitrale este de obicei de 5-6 cm2; stenoza mitrală relevantă clinic apare de obicei atunci când aria valvei scade la mai puţin de 1 cm2. Deoarece obstrucţia fluxului protejează ventriculul de sarcinile de presiune şi de

volum, relaţia presiune-volum ventriculară stângă prezintă o anomalie relativ mică, în afară de scăderea volumelor. Cu toate acestea, analiza traselor hemodinamice arată creşterea caracteristică a presiunilor atriale stângi (Figura 10-25B). Din acest motiv, principalele anomalii fiziopatologice în stenoza mitrală sunt presiunea venoasă pulmonară crescută şi presiunile ridicate pe partea dreaptă (artera pulmonară, ventriculul drept şi atriul drept). Dilatarea şi reducerea funcţiei sistolice a ventriculului drept sunt frecvent observate la pacienţii cu stenoză mitrală avansată.

Manifestări clinice

Simptome

Dificultăţi de respiraţie, hemoptizie şi ortopnee—Toate aceste simptome apar din cauza presiunilor crescute atriale stângi, venoase pulmonare şi capilare pulmonare (mecanismele reale sunt descrise în secţiunea despre insuficienţa cardiacă).

Palpitaţii – Mărimea atrială stângă crescută predispune pacienţii cu stenoză mitrală la aritmii atriale. Activitate atrială haotică (adică fibrilaţie atrială)

se observă frecvent. Deoarece umplerea ventriculară este dependentă în special de contracţia atrială la pacienţii cu stenoză mitrală, decompensarea hemodinamică acută poate apărea atunci când se pierde contracţia organizată a atriului.

Simptome neurologice – Reducerea fluxului de ieşire duce la dilatarea atriului stâng şi la stazarea fluxului sanguin. La ecocardiografie se observă un tromb în atriul stâng la aproximativ 20% dintre pacienţii cu stenoză mitrală, iar prevalenţa creşte odată cu vârsta, prezenţa fibrilaţiei atriale, severitatea stenozei şi orice reducere a debitului cardiac. Evenimentele embolice care duc la simptome neurologice apar la 8% dintre pacientii in ritm sinusal si la 32% dintre pacientii cu fibrilatie atriala cronica sau paroxistica. În plus, mărirea atriului stâng poate afecta uneori nervul laringian recurent şi poate duce la răguşeală (sindrom Ortner).

Examenul fizic — La auscultarea inimii, zgomotul diastolic apare din cauza fluxului turbulent prin orificiul îngustat al valvei mitrale. Un clic de deschidere, analog cu clicul de ejecţie descris pentru stenoza aortică, poate fi auzit în diastola precoce. Trăsătura de deschidere se aude numai atunci când pacientul are pliante relativ mobile.

Ralele apar deoarece presiunile capilare pulmonare crescute conduc la o acumulare de lichid intra-alveolar.

Regurgitarea mitrală

Prezentare clinică

Prezentarea insuficienţei mitrale depinde de cât de repede se dezvoltă incompetenţa valvulară. Pacienţii cu insuficienţă mitrală cronică dezvoltă simptome treptat în timp. Plângerile frecvente includ dispnee, oboseală uşoară şi palpitaţii. Pacienţii cu insuficienţă

mitrală acută prezintă simptome de insuficienţă cardiacă stângă: dificultăţi de respiraţie, ortopnee şi şoc. Durerea toracică poate fi prezentă la pacienţii a căror insuficienţă mitrală se datorează bolii coronariene.

La examinarea fizică, pacienţii prezintă un suflu pansistolic regurgitant care se aude cel mai bine la vârf şi iradiază adesea spre axilă. Acest murmur ascunde adesea primul şi al doilea zgomot cardiac. Când incompetenţa valvei mitrale este severă, un al treilea zgomot cardiac este adesea prezent. În regurgitarea mitrală cronică, impulsul apical este adesea hiperdinamic şi deplasat lateral.

Etiologie

În trecut, bolile de inimă reumatismale reprezentau cele mai multe cazuri de insuficienţă mitrală. Prolapsul valvei mitrale este acum probabil cea mai frecventă cauză, urmată de boala coronariană. Vârfurile valvelor mitrale anterioare şi posterioare sunt menţinute pe loc în timpul contracţiei ventriculare de către muşchii papilari anterolaterali şi posteromediali. Valvele sunt conectate la muşchii papilari prin structuri fibroase subţiri numite corde tendinee. La pacienţii cu prolaps de valvă mitrală, ţesutul suplimentar prezent pe aparatul valvular poate suferi degenerescenţă mixomatoasă până în decada a cincea sau a şasea. Insuficienţa mitrală urmează fie ca rezultat al coaptării proaste a foişoarelor valvulare, fie al rupturii bruşte a cordelor tendinee. În boala coronariană, obstrucţia arterei coronare circumflexe poate duce la ischemie sau ruperea muşchilor papilari (Tabelul 10-7).

TABELUL 10—7 Cauzele insuficienţei mitrale.

Fiziopatologia

Când valva mitrală nu se închide corect, în timpul sistolei apare regurgitarea sângelui în atriul stâng din ventricul. În regurgitarea mitrală cronică, mecanismul compensator al acestei încărcări de volum este similar cu modificările observate în regurgitarea aortică. Ventriculul stâng şi atriul se dilată, iar pentru a normaliza stresul peretelui în ventricul există şi hipertrofie concomitentă a peretelui ventricular (vezi discuţia anterioară a legii Laplace). Umplerea diastolică a ventriculului creşte deoarece acum este suma debitului ventricular drept şi volumul regurgitant din bătaia anterioară. În regurgitarea mitrală acută, încărcarea bruscă a volumului asupra atriului şi ventriculului nu este compensată de mărirea camerei şi hipertrofie. Creşterea bruscă a volumului atrial duce la unde v atriale proeminente cu transmiterea acestei presiuni crescute către capilarele pulmonare şi dezvoltarea edemului pulmonar (Figura 1026).

FIGURA 10-26 Insuficienţă mitrală (regurgitaţie). A: Desen al inimii stângi în vedere laterală stângă care arată caracteristicile anatomice ale insuficienţei mitrale. Observaţi structurile mărite: atriul stâng şi ventriculul stâng. B: Desen care prezintă

caracteristicile auscultatorii şi hemodinamice ale insuficienţei mitrale. Caracteristicile cardinale includ refluxul sistolic în atriul stâng, mărirea atriului stâng, mărirea ventriculului stâng (hipertrofie în leziunile acute), unda v proeminentă cauzată de umplerea atât din venele pulmonare, cât şi din jetul regurgitant şi suflu holosistolic. (3, al treilea zgomot cardiac; A, aortic; P, pulmonar; SM, suflu sistolic.) (Redesenat, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, a 6-a ed. Publicat iniţial de Appleton &

Lange. Copyright © 1993 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.) C: Bucla presiune-volum în insuficienţa mitrală. Creşterea volumelor ventriculare deplasează curba presiune diastolică-volum spre dreapta. Volumul vascular este crescut deoarece ventriculul poate acum ejecta sânge în atriul stâng cu presiune scăzută. În cazul încărcărilor de volum cronice, curba izovolumică presiune-volum se deplasează în cele din urmă spre dreapta.

Manifestări clinice

Simptome

Edemul pulmonar — Creşterea rapidă a presiunii capilare pulmonare în insuficienţa mitrală acută duce la debutul brusc al edemului pulmonar, manifestat prin dificultăţi de respiraţie, ortopnee şi dispnee paroxistică nocturnă. În regurgitarea mitrală cronică, simptomele se dezvoltă treptat, dar, la un moment dat, mecanismele compensatorii eşuează şi se dezvoltă edem pulmonar, în special la efort.

Oboseală — Oboseala se poate dezvolta din cauza scăderii fluxului sanguin către ţesuturile periferice.

Palpitaţii - Mărirea atrială stângă poate duce la dezvoltarea fibrilaţiei atriale şi a palpitaţiilor însoţitoare. Pacienţii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă mitrală au o incidenţă de 20% a evenimentelor cardioembolice.

Examenul fizic

Suflu holosistolic - Fluxul regurgitant în atriu produce un suflu ascuţit auzit pe tot parcursul sistolei. Suflu începe cu primul zgomot cardiac, continuă până la al doilea zgomot cardiac şi este de intensitate constantă pe tot parcursul sistolei. Se termină în cele din urmă când presiunea ventriculară stângă scade la egală presiunea atrială stângă în timpul relaxării izovolumice. Spre deosebire de suflul stenozei aortice, există puţine variaţii în intensitatea suflului pe măsură ce ritmul cardiac se modifică. În plus, murmurul nu se modifică în intensitate odată cu respiraţia. De obicei, se aude cel mai bine la vârf şi adesea iradiază spre axilă. Dacă s-a produs ruptura foliei anterioare, suflul de insuficienţă mitrală va radia uneori spre spate.

Al treilea zgomot cardiac—Se aude un al treilea zgomot cardiac dacă este prezentă insuficienţă cardiacă. Din cauza umplerii crescute şi rapide a ventriculului în timpul

diastolei, acesta poate fi auzit şi în absenţa eşecului evident la pacienţii cu insuficienţă mitrală severă.

Impulsul apical deplasat şi hiperdinamic — Creşterea compensatorie a volumului ventriculului stâng şi a grosimii peretelui la pacienţii cu insuficienţă mitrală cronică se manifestă printr-un impuls apical deplasat lateral. Deoarece ventriculul are acum o cameră de joasă presiune (atriul stâng) în care să ejecteze sânge, impulsul apical este adesea hiperdinamic. Când insuficienţa mitrală se dezvoltă brusc, impulsul apical nu este deplasat sau hiperdinamic, deoarece ventriculul stâng nu a avut suficient timp pentru a se produce creşteri compensatorii de volum.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt prezentările clinice ale fiecăreia dintre cele patru mari categorii de boli valvulare ale inimii?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale fiecărei categorii de boli valvulare?

Care este patogeneza fiecărei categorii de boli valvulare?

Care sunt principalele manifestări clinice şi complicaţii ale fiecărei categorii de boli valvulare?

BOALA ARTERELOR CORONARIE

Prezentare clinică

Durerea toracică este cel mai frecvent simptom asociat cu boala coronariană. De obicei, este descris ca plictisitor şi poate radia adesea în josul braţului sau până la maxilar. Nu se agravează cu o respiraţie adâncă şi poate fi asociată cu dificultăţi de respiraţie, diaforeză, greaţă şi vărsături. Întregul complex de simptome a fost numit angină pectorală sau „durere în piept"; această expresie a fost folosită pentru prima dată de Heberden în 1744.

Clinic, angina este clasificată în funcţie de precipitant şi de durata simptomelor. Dacă durerea apare doar la efort şi a fost stabilă pe o perioadă lungă de timp, se numeşte angină pectorală stabilă. Dacă durerea apare în repaus, se numeşte angină instabilă. În cele din urmă, indiferent de precipitant, dacă durerea toracică persistă fără întrerupere pentru perioade prelungite şi a avut loc lezarea ireversibilă a miocitelor, se numeşte infarct miocardic.

La examenul fizic, pacientul cu boală coronariană poate prezenta un al patrulea zgomot cardiac sau semne de insuficienţă cardiacă şi şoc. Cu toate acestea, mai mult decât orice altă problemă cardiovasculară, diagnosticul iniţial se bazează pe istoricul pacientului.

Etiologie

Obstrucţia aterosclerotică a vaselor epicardice mari este de departe cea mai frecventă cauză a bolii coronariene. Spasmul arterelor coronare de la diverşi mediatori, cum ar fi serotonina

şi histamina, a fost bine descris şi este mai frecvent la indivizii japonezi. Rareori, anomaliile congenitale pot cauza boli coronariene (Tabelul 10-8).

Fiziopatologia

Fluxul sanguin coronarian aduce oxigen la miocite şi elimină deşeurile, cum ar fi dioxidul de carbon, acidul lactic şi ionii de hidrogen. Inima are un necesar metabolic extrem de mare; deşi reprezintă doar 0,3% din greutatea corporală, este responsabil pentru 7% din consumul de oxigen în repaus al organismului. Ischemia celulară apare atunci când există fie o cerere crescută de oxigen în raport cu aportul arterial maxim, fie o reducere absolută a aportului de oxigen.

Deşi situaţiile de cerere crescută precum tireotoxicoza şi stenoza aortică pot provoca ischemie miocardică, majoritatea cazurilor clinice rezultă din scăderea aportului de oxigen. Rareori, scăderea aportului de oxigen poate apărea din scăderea conţinutului de oxigen din sânge - cum ar fi otrăvirea cu monoxid de carbon şi anemie -, dar mai frecvent provine din anomalii ale arterelor coronare (vezi Tabelul 10-8), în special boala aterosclerotică. Ischemia miocardică poate apărea dintr-o combinaţie între cererea crescută şi oferta scăzută; de exemplu, abuzul de cocaină creşte cererea de oxigen (prin inhibarea recaptării norepinefrinei la terminaţiile nervoase adrenergice din inimă) şi poate reduce aportul de oxigen prin cauzarea vasospasmului.

Ateroscleroza arterelor coronare mari rămâne cauza predominantă a anginei şi a infarctului miocardic. Dârele grase în relief, care apar ca pete galbene sau dungi în pereţii vaselor, sunt observate în arterele coronare la aproape toţi membrii oricărei populaţii până la vârsta de 20 de ani (vezi capitolul 11). Ele se găsesc în principal în zonele expuse la tensiuni de forfecare crescute, cum ar fi punctele de îndoire şi bifurcaţiile, şi se crede că apar din migrarea izolată a celulelor de spumă de macrofage în zonele cu leziuni intimale cronice minime. La mulţi oameni, acest proces progresează cu migrarea suplimentară a celulelor spumoase, proliferarea celulelor musculare netede şi depunerea de grăsime extracelulară şi colagen (Figura 10-27). Amploarea şi incidenţa acestor leziuni avansate variază între persoane din diferite regiuni geografice şi grupuri etnice.

FIGURA 10-27 Mecanisme de producere a ateromului. A: Structura arterei musculare normale. Adventiţia, sau stratul exterior al arterei, constă în principal din fibroblaste recognoscibile amestecate cu celule musculare netede dispuse lejer între mănunchiuri de colagen şi înconjurate de proteoglicani. De obicei, este separată de mediu printr-o foaie discontinuă de ţesut elastic, lamina elastică externă. B: Agregatele plachetare sau microtrombi se formează ca rezultat al aderenţei trombocitelor la ţesutul conjunctiv subendotelial expus. Trombocitele care aderă la ţesutul conjunctiv eliberează granule ai căror constituenţi pot pătrunde în peretele arterial. Factorii plachetari interacţionează astfel cu constituenţii plasmatici din

peretele arterei şi pot stimula evenimentele prezentate în ilustraţia următoare. C: Celulele musculare netede migrează din medii în intimă prin fenestrele din lamina elastică internă şi se înmulţesc activ în interiorul intimei. Celulele endoteliale se regenerează în încercarea de a reacoperi intima expusă, care se îngroaşă rapid datorită

proliferarea muşchilor netezi şi formarea de ţesut conjunctiv nou. (Redesenat, cu permisiunea, din Ross R et al. The pathogenesis of atherosclerosis. [Partea 1.] N Engl J Med. 1976;295:369. Copyright © 1976 Massachusetts Medical Society. Retipărit cu permisiunea Massachusetts Medical Society.)

Procesele fiziopatologice subiacente diferă pentru fiecare prezentare clinică a bolii coronariene. La pacienţii cu angină stabilă, îngustarea fixă a uneia sau mai multor artere coronare este de obicei prezentă. Deoarece arterele coronare mari funcţionează de obicei ca conducte şi nu oferă rezistenţă la curgere, lumenul arterial trebuie redus cu 90% pentru a produce ischemie celulară atunci când pacientul este în repaus. Cu toate acestea, cu exerciţii fizice, o reducere cu 50% a dimensiunii lumenului poate duce la simptome. La pacienţii cu angină instabilă, fisurarea plăcii aterosclerotice poate duce la acumularea de trombocite şi episoade tranzitorii de ocluzie trombotică, care durează de obicei 10-20 de minute. În plus, eliberarea trombocitelor de factori vasoconstrictori, cum ar fi tromboxanul A2 sau serotonina, şi disfuncţia endotelială pot provoca vasoconstricţie şi pot contribui la scăderea fluxului. În infarctul miocardic, leziunea arterială profundă din ruperea plăcii poate determina formarea unui tromb relativ fix şi persistent. Cercetări recente au subliniat că compoziţia plăcii mediată de inflamaţie are un rol important în prezentarea clinică. Pierderea matricei extracelulare şi necroza celulară din cauza răspunsului inflamator par a fi mediatorii cheie ai rupturii plăcii.

Inima îşi primeşte energia în principal din ATP generat de fosforilarea oxidativă a acizilor graşi liberi, deşi se poate folosi glucoza şi alţi carbohidraţi. În 60 de secunde după ocluzia arterei coronare, tensiunea miocardică a oxigenului din celulele afectate scade practic la zero. Rezervele cardiace de fosfaţi cu energie ridicată sunt epuizate rapid, iar celulele trec rapid la metabolismul anaerob, cu producţia de acid lactic în consecinţă. O disfuncţie a relaxării şi contracţiei miocardice apare în câteva secunde, chiar înainte de a se produce epuizarea fosfaţilor de înaltă energie. Baza biochimică a acestei anomalii nu este bine înţeleasă. Dacă perfuzia nu este restabilită în 40-60 de minute, începe o etapă ireversibilă de leziune caracterizată prin umflare mitocondrială difuză, deteriorare a membranei celulare şi epuizare marcată a glicogenului. Mecanismul exact prin care apar leziuni ireversibile este multifactorial, iar epuizarea severă a ATP, concentraţia crescută de calciu extracelular, acidoza lactică şi radicalii liberi sunt toţi mediatori probabili ai acestui proces.

În preparatele experimentale, dacă miocardul ischemic este perfuzat în decurs de 5 minute, funcţia sistolica revine prompt, în timp ce anomaliile diastolice pot dura până la 40 de minute pentru a se normaliza. Cu episoade prelungite de ischemie – până la 1 oră – poate dura până la 1 lună pentru a restabili funcţia ventriculară. Când inima demonstrează această perioadă prelungită de scădere a funcţiei, în ciuda perfuziei normale, se spune că

miocardul este „uimit”. Baza biochimică pentru asomare este puţin înţeleasă. Dacă reperfuzia apare mai târziu sau deloc, funcţia sistolică adesea nu se va întoarce în zona afectată.

Manifestări clinice

Dureri în piept

Durerea toracică a fost în mod tradiţional atribuită ischemiei. Cu toate acestea, dovezi mai recente sugerează că, la pacienţii cu boală coronariană, 70-80% din episoadele de ischemie sunt de fapt asimptomatice. Când este prezentă, se crede că durerea toracică este mediată de fibre aferente simpatice care inervează bogat atriul şi ventriculul. Din inimă, fibrele traversează ganglionii simpatici toracici superiori şi cele cinci rădăcini dorsale toracice superioare ale măduvei spinării. În măduva spinării, impulsurile probabil converg cu impulsurile din alte structuri. Această convergenţă este probabil mecanismul pentru durerea de perete toracic, spate şi braţ care însoţeşte uneori angina pectorală. Importanta acestor fibre poate fi demonstrata la pacientii care au suferit un transplant de inima. Când aceşti pacienţi dezvoltă ateroscleroză, ei rămân complet asimptomatici, fără apariţia anginei.

Dovezile sugerează că declanşatorul real pentru stimularea nervoasă este adenozina. Infuzia de adenozină în arterele coronare poate produce simptomele caracteristice de angină fără semne de ischemie. În plus, blocarea receptorului de adenozină (P1) cu aminofilină duce la reducerea simptomelor anginoase în ciuda unor grade similare de ischemie.

Trei factori reprezintă probabil proporţia mare a episoadelor asimptomatice: disfuncţia nervilor aferenţi, perfuzia redusă tranzitorie şi pragurile de durere diferite în rândul pacienţilor. Disfuncţia nervilor aferenţi poate provoca ischemie silenţioasă. Pacienţii cu inimi transplantate nu simt dureri cardiace în ciuda aterosclerozei semnificative. Neuropatia periferică la pacienţii cu diabet poate explica episoadele crescute de ischemie silenţioasă descrise la această populaţie de pacienţi. Perfuzia redusă tranzitorie poate fi, de asemenea, un mecanism important pentru ischemia silenţioasă. În câteva secunde după încetarea perfuziei, pot fi observate anomalii sistolice şi diastolice. Angina este un eveniment relativ tardiv, care apare după cel puţin 30 de secunde de ischemie. În cele din urmă, pragurile de durere diferite în rândul pacienţilor pot explica prevalenţa ridicată a ischemiei silenţioase. Prezenţa anginei este moderat corelată cu o toleranţă scăzută la durere. Mecanismul pentru diferite praguri de durere este

necunoscut, dar poate rezulta din diferenţele de endorfine plasmatice.

Al patrulea zgomot al inimii şi dificultăţi de respiraţie

Ambele constatări pot apărea din cauza disfuncţiei diastolice şi sistolice a miocardului ischemic. (Vezi Insuficienţă cardiacă.)

Şoc

Locul de ocluzie a arterei coronare determină prezentarea clinică a ischemiei sau infarctului miocardic. Ca regulă generală, cu cât este mai mult miocard furnizat de vasul oclus, cu atât simptomele sunt mai semnificative şi mai severe. De exemplu, obstrucţia arterei coronare principale stângi sau a arterei coronare descendente anterioare stângi proximale se va prezenta de obicei ca insuficienţă cardiacă severă, adesea cu hipotensiune arterială asociată (şoc). În plus, şocul poate fi asociat cu boala coronariană în mai multe situaţii speciale. Dacă necroza septului apare din ocluzia arterei descendente anterioare stângi, poate apărea ruptura miocardică cu formarea unui defect septal interventricular. Ruptura pereţilor liberi anteriori sau laterali din ocluzia arterelor coronare descendente anterioare stângi sau, respectiv, circumflexe, poate duce la formarea efuziunii pericardice şi tamponare. Ruptura ţesutului miocardic are loc de obicei la 4-7 zile după evenimentul ischemic acut, când peretele miocardic s-a subţiet şi este în proces de vindecare. Decompensarea hemodinamică bruscă în această perioadă ar trebui să trezească suspiciunea acestor complicaţii. În cele din urmă, ocluzia arterei circumflexe poate duce la ischemie şi disfuncţie sau ruptura evidentă a muşchilor papilari, care poate produce insuficienţă mitrală severă şi şoc.

Bradicardie

Infarctele miocardice ale peretelui inferior apar de obicei din ocluzia arterei coronare drepte. Deoarece zona de ţesut ventricular stâng furnizată de această arteră este mică, pacienţii de obicei nu prezintă insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, artera care asigură alimentarea cu sânge a nodului AV se ramifică din artera descendentă posterioară, astfel încât infarctele miocardice ale peretelui inferior sunt uneori asociate cu o conducere încetinită sau absentă în nodul AV. Pe lângă ischemie, pot apărea anomalii de conducere nodale AV din cauza activării reflexe a nervului vag, care inervează bogat nodul AV.

Disfuncţia nodului sinusal este rar observată în boala coronariană, deoarece această zonă primeşte sânge atât din partea dreaptă, cât şi din partea stângă.

arterelor.

Greaţă şi vărsături

Greaţa şi vărsăturile pot apărea din activarea nervului vag în cadrul unui infarct miocardic al peretelui inferior.

tahicardie

Nivelurile de catecolamine sunt de obicei crescute la pacienţii cu infarct miocardic. Acest lucru ajută la menţinerea volumului vascular cerebral, dar duce la o creştere a frecvenţei cardiace.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este prezentarea clinică a bolii coronariene de-a lungul continuumului de la angina stabilă la angina instabilă până la infarctul miocardic?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale bolii coronariene?

Cum diferă patofiziologia anginei stabile, a anginei instabile şi a infarctului miocardic?

Care sunt principalele manifestări clinice şi complicaţii ale bolii coronariene?

BOALA PERICARDICA

Boala pericardică poate include inflamaţia pericardului (pericardită) sau cantităţi anormale de lichid în spaţiul dintre pericardia viscerală şi parietală (revărsat pericardic).

Pericardită

Prezentare clinică

Pacientul prezintă dureri toracice severe. Descrierile durerii sunt variabile, dar imaginea obişnuită este a unui debut retrosternal ascuţit cu radiaţii la spate şi mai rău cu respiraţie profundă sau tuse. Durerea este adesea dependentă de poziţie: se agravează când staţi culcat şi se ameliorează în timp ce staţi în picioare şi vă aplecaţi în faţă.

La examenul fizic, frecarea pericardică este patognomonică a pericarditei. Este un scârţâit ascuţit, adesea cu două sau mai multe componente.

Ocazional, inflamaţia continuă a pericardului duce la fibroză şi dezvoltarea pericarditei constrictive (Figura 10-28). Examinarea pulsaţiei venoase jugulare este critică la pacientul care poate avea pericardită constrictivă. Presiunea venoasă jugulară este crescută, iar formele de undă individuale sunt adesea destul de proeminente. În plus, poate exista o creştere inadecvată a nivelului pulsaţiei venoase jugulare cu inspiraţie (semnul Kussmaul). La examenul fizic pot fi observate hepatomegalie şi ascita. La auscultarea inimii, un sunet ascuţit numit ciocănire pericardică poate fi auzit imediat după al doilea zgomot al inimii, mimând adesea un al treilea sunet al inimii.

FIGURA 10—28 Imagine prin rezonanţă magnetică a unei secţiuni transversale a toracelui care arată îngroşarea pericardică (săgeţi) la un pacient cu pericardită constrictivă. (Folosat, cu permisiunea, de la Charles Higgins, MD în Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, a 6-a ed. Appleton & Lange, 1993.)

Etiologie

Tabelul 10-9 enumeră cauzele pericarditei acute. Virusurile, în special coxsackieviruses, sunt cea mai frecventă cauză a pericarditei acute. Viruşii sunt, de asemenea, probabil responsabili pentru pericardita „idiopatică”.

TABELUL 10—9 Cauzele pericarditei.

Infecţii

Viral: coxsackievirus

Bacterian

Tuberculoză

Purulente: stafilococice, pneumococice

Protozoare: amibiaza

Micotice: actinomicoză, coccidioidomicoză

Boala colagen-vasculară

Lupus eritematos sistemic

Sclerodermie

Postinfarct

Posttoracotomie

traume

Radiaţia

Idiopat

Fiziopatologia

În pericardită, examinarea microscopică a probelor pericardice obţinute la intervenţie chirurgicală (de exemplu, stripping sau fereastră) sau autopsie arată semne de inflamaţie acută, cu număr crescut de leucocite polimorfonucleare, vascularitate crescută şi depunere de fibrină. Dacă inflamaţia este de lungă durată, pericardul poate deveni fibros şi cicatrici, cu depunere de calciu.

Pericardul puternic fibrot poate inhiba umplerea ventriculilor. În acest moment apar semne de pericardită constrictivă (vezi discuţia următoare).

Manifestări clinice

Durerea toracică - Durerea toracică este probabil rezultatul inflamației pericardului. Inflamația pleurei adiacente poate explica agravarea caracteristică a durerii prin respirație profundă și tuse.

Examenul fizic

Frecare prin frecare - Frecarea prin frecare pericardică se crede că provine din frecarea dintre suprafețele pericardice viscerală și parietală. Frecarea este descrisă în mod tradițional ca având trei componente, fiecare asociată cu mișcarea rapidă a unei camere cardiace: Componenta sistolică, care este probabil legată de contracția ventriculară, este cea mai frecventă și mai ușor de auzit. În timpul diastolei, există două componente: una în timpul diastolei precoce, rezultată din umplerea rapidă a ventriculului, și o altă componentă mai silențioasă care apare în diastola tardivă, considerată a fi datorată contracției atriale. Componentele diastolice se îmbină adesea astfel încât frecarea cu două componente sau „încoace și încolo" este cel mai frecvent auzită.

Semne de constricție — La pacientul cu pericardită constrictivă, umplerea diastolică precoce a ventriculului are loc în mod normal, dar obturația este oprită brusc de pericardul îngroșat neelastic. Această încetare a umplerii poate fi observată pe curba presiune-timp a ventriculului și este probabil responsabilă pentru detonarea diastolică (Figura 10-29). În plus, golirea rapidă a atriului duce la o coborâre y proeminentă care face ca unda v să fie mai vizibilă pe trasarea presiunii atriale (Figura 10-30). Presiunea venoasă sistemică este crescută, deoarece fluxul care intră în inimă este limitat. De obicei, cu inspirație, scăderea presiunii intratoracice este transmisă inimii, iar umplerea părții drepte a inimii crește odată cu o scădere a presiunii venoase sistemice. La pacienții cu pericardită constrictivă, acest răspuns normal este prevenit și pacientul dezvoltă semnul Kussmaul (Figura 10-31). Presiunea venoasă sistemică crescută poate provoca acumularea de lichid în ficat și spațiul intraperitoneal, ducând la hepatomegalie și ascită.

FIGURA 10—29 Fonocardiograma loviturii pericardice diastolice precoce tipice ascuțite (K). (Reprodus, cu permisiunea, de la Cheitlin MD et al, eds. Clinical Cardiology, ed. a 6-a. Publicat inițial de Appleton & Lange. Copyright © 1993 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

FIGURA 10—30 Formele de undă ale presiunii venoase jugulare în diferite tipuri de boli de inimă. În insuficienţa ventriculară dreaptă, presiunea venoasă jugulară medie este crescută, dar formele de undă rămân relativ neschimbate. Dacă insuficienţa ventriculară dreaptă este însoţită de regurgitare tricuspidiană, unda v poate deveni mai proeminentă (deoarece atriul drept primeşte sânge atât din întoarcerea venoasă sistemică, cât şi din ventriculul drept). În pericardita constrictivă, coborârea y devine proeminentă deoarece ventriculul drept umple rapid diastola precoce. În schimb, în tamponada pericardică, ventriculul drept se umple doar în timpul sistolei precoce, astfel încât se observă doar o coborâre x. Atât în pericardita constrictivă, cât şi în tamponada pericardică, presiunea venoasă jugulară medie este crescută.

EFUZIE PERICARDICA & TAMPONADA

Prezentare clinică

Revărsatul pericardic poate apărea ca răspuns la orice cauză de pericardită, astfel încât pacientul poate dezvolta dureri în piept sau frecare pericardică, aşa cum s-a descris anterior. În plus, revărsatul pericardic se poate dezvolta lent şi poate fi asimptomatic. Cu toate acestea, umplerea bruscă a spaţiului pericardic cu lichid poate avea consecinţe catastrofale prin limitarea umplerii ventriculare (tamponada pericardică). Pacienţii cu tamponada pericardică se plâng adesea de dificultăţi de respiraţie, dar diagnosticul se face cel mai frecvent prin observarea constatărilor caracteristice ale examenului fizic asociat cu tamponada pericardică.

Aceste semne fizice caracteristice apar din umplerea limitată a ventriculului. Cele trei semne clasice de tamponare pericardică sunt numite triada Beck după chirurgul care le-a descris în 1935: (1) hipotensiune arterială, (2) presiune venoasă jugulară crescută şi (3) zgomote cardiace înfundate. În plus, pacientul poate avea o scădere a presiunii sistemice cu inspiraţie (puls paradoxal).

Etiologie

Aproape orice cauză de pericardită poate provoca revărsat pericardic.

Fiziopatologia

Pericardul este în mod normal umplut cu o cantitate mică de lichid (30-50 ml) cu o presiune intrapericardică care este de obicei aproximativ aceeaşi cu presiunea intrapleurală. Odată cu adăugarea bruscă de lichid, presiunea pericardică poate creşte, uneori până la nivelul presiunilor atriale drepte şi ventricularului drept. Presiunea de distensie transmurală a ventriculului scade şi camera se prăbuşeşte, împiedicând umplerea corespunzătoare a inimii din întoarcerea venoasă sistemică. Cele patru camere ale inimii ocupă un volum relativ fix în sacul pericardic, iar evaluarea hemodinamică relevă echilibrarea presiunilor

diastolice ventriculare şi arterelor pulmonare cu presiunile atriale drepte şi atriale stângi, toate la presiunea aproximativ intrapericardică.

Manifestări clinice

Deoarece manifestările clinice ale efuziunii pericardice fără tamponare sunt similare cu cele ale pericarditei, acestea nu sunt descrise aici. În schimb, sunt descrise mecanismele fiziopatologice pentru simptomele şi semnele tamponadei pericardice.

Respiraţia scurtă

Dispneea este cel mai frecvent simptom al tamponadei pericardice. Patogenia se referă probabil la o reducere a debitului cardiac şi, la unii pacienţi, prezenţa edemului pulmonar.

Presiune venoasă jugulară crescută

Presiunea venoasă jugulară este crescută (vezi Figura 10-30). În plus, tamponada cardiacă modifică dinamica umplerii atriale. În mod normal, umplerea atrială are loc mai întâi în timpul ejecţiei ventriculare (coborâre y) şi apoi mai târziu când valva tricuspidiană se deschide (coborâre x). În tamponada cardiacă, atriul se poate umple în timpul contracţiei ventriculare, astfel încât coborârea x poate fi încă văzută. Cu toate acestea, atunci când valva tricuspidiană se deschide, umplerea suplimentară a atriului drept este împiedicată, deoarece dimensiunea camerei este limitată de lichidul pericardic din jur. Din acest motiv, coborârea y nu se vede la pacientul cu tamponada pericardică. Pierderea coborârii lor în cazul presiunii venoase jugulare crescute ar trebui să trezească întotdeauna suspiciunea de tamponare pericardică.

Hipotensiune

Hipotensiunea arterială apare din cauza debitului cardiac redus.

Puls paradoxal

Tensiunea arterială sistolică scade în mod normal cu 10-12 mm Hg odată cu inspiraţia. Scăderea inspiratorie marcată a tensiunii arteriale sistolice (>20 mm Hg) este o constatare fizică importantă în diagnosticul tamponadei cardiace, dar poate fi observată şi în boala pulmonară severă şi, mai rar, în pericardita constrictivă (vezi Figura 10-31). Scăderea inspiratorie marcată a volumului stroke ventricularului stâng apare din cauza scăderii volumului diastolic al ventriculului stâng. Odată cu inspiraţia, creşterea returului sanguin măreşte umplerea ventriculului drept, ceea ce face ca septul interventricular să se încline spre stânga şi să reducă volumul telediastolic al ventriculului stâng (efect Bernheim invers). De asemenea, în timpul inspiraţiei, fluxul în atriul stâng din venele pulmonare este redus, reducând şi mai mult preîncărcarea ventriculară stângă.

Sunete înăbuşite ale inimii

Lichidul pericardic poate face ca zgomotele inimii să devină înfundate sau neclare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt prezentările clinice ale fiecărei forme de boală pericardică discutată?

Care sunt cele mai frecvente cauze de pericardită şi efuziune pericardică?

Care sunt principalele manifestări clinice şi complicaţii ale pericarditei şi efuziunii pericardice cu tamponada?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 765-68 pentru răspunsuri)

CAZUL 54

Un tânăr de 25 de ani se prezintă la spital cu amețeli şi palpitaţii în ultimele 2 ore. Avea în trecut patru sau cinci episoade de palpitaţii, dar acestea duraseră doar câteva minute şi plecaseră de la sine. Aceste episoade nu au fost asociate cu nicio activitate sau dietă specifică. Neagă orice durere în piept. La examenul fizic, se observă că este tahicardic, cu o frecvenţă cardiacă de 180 bpm şi o tensiune arterială de 105/70 mm Hg. Un ECG arată o tahicardie complexă îngustă la 180 bpm. Tahicardia încetează brusc, iar ritmul cardiac al pacientului scade la 90 bpm. Un ECG repetat arată ritmul sinusal cu un interval PR scurt şi un QRS larg cu o cursă ascendentă neîntreruptă (undă delta). Pacientul este diagnosticat ca având sindrom Wolff-Parkinson-White.

Întrebări

Care este semnificaţia undei delta pe ECG-ul acestui pacient?

Cum sunt iniţiate tahicardiile reintrante în această afecţiune?

Care sunt alte două mecanisme care dau naştere tahicardiei?

CAZUL 55

O femeie de 66 de ani se prezintă la clinică cu dificultăţi de respiraţie, umflarea picioarelor şi oboseală. Are un istoric îndelungat de diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială, dar până de curând a putut să meargă zilnic la plimbări cu prietenii ei. În ultima lună, plimbările au devenit mai dificile din cauza dificultăţii de respiraţie şi a oboselii. De asemenea, uneori se trezește în miezul nopţii din cauza lipsei de aer şi trebuie să se sprijine pe trei perne. La examenul fizic, se observă că este tahicardică, cu o frecvenţă cardiacă de 110 bpm şi o tensiune arterială de 105/70 mm Hg. Examenul plămânilor ei este notabil pentru trosnituri fine la inspiraţie la ambele baze. Examenul ei cardiac se remarcă prin prezenţa unui al treilea şi al patrulea zgomot cardiac şi a distensiei venoase jugulare. Are 2+ edem la genunchi bilateral. Un ECG arată ritmul sinusal la 110 bpm cu unde Q în derivaţiile anterioare. O ecocardiogramă arată scăderea mişcării peretelui anterior al inimii şi o fracţie

de ejecţie estimată la 25%. Este diagnosticată cu insuficienţă cardiacă sistolică, probabil secundară unui infarct miocardic tăcut.

Întrebări

Care sunt cele patru mecanisme largi care pot duce la insuficienţă cardiacă? Care dintre acestea sunt la lucru în acest caz?

Care sunt diferenţele dintre disfuncţia sistolică şi diastolică?

Care sunt cauzele lipsei de aer a acestei paciente, trezirea în miezul nopţii şi nevoia de a se sprijini pe trei perne?

CAZUL 56

Un bărbat de 59 de ani este adus la Urgenţe cu ambulanţa după ce a suferit un episod sincopal. El afirmă că alerga în parc când şi-a pierdut brusc cunoştinţa. El neagă orice simptome premergătoare evenimentului şi nu a avut deficite sau simptome la trezire. La revizuirea sistemelor, el spune că a avut presiune substernală în piept asociată cu exerciţiile fizice în ultimele câteva săptămâni. Fiecare episod a fost uşurat cu odihnă. El neagă respiraţia scurtă, dispneea la efort, ortopneea şi dispneea paroxistică nocturnă. Istoricul său medical este remarcabil pentru multiple episoade de faringită în copilărie. Altfel este bine. Nu are antecedente familiale semnificative. S-a născut în Mexic şi s-a mutat în Statele Unite la vârsta de 10 ani. Nu fumează, nu bea alcool şi nu consumă droguri ilicite. La examinare, tensiunea arterială este de 110/90 mm Hg, frecvenţa cardiacă 95 bpm, frecvenţa respiratorie 15/min şi saturaţia de oxigen 98%. Examenul gâtului evidenţiază atât pulsus parvus, cât şi pulsus tardus. Examenul cardiac evidenţiază un impuls apical deplasat lateral şi susţinut. Are un suflu midsistolic de gradul 3/6, cel mai puternic la baza inimii, care iradiază spre gât, şi un suflu diastolic precoce, suflant, ascuţit de gradul 1/6 de-a lungul marginii sternale stângi. Se aude un S4. Plămânii sunt limpezi la auscultare. Examenul abdominal este benign. Nu are edem la nivelul extremităţilor inferioare. Se suspectează stenoza aortică.

Întrebări

Care sunt cele mai frecvente cauze ale stenozei aortice? Care este cel mai probabil la acest pacient? De ce?

Cum cauzează stenoza aortică sincopa?

Care este mecanismul patofiziologic prin care stenoza aortică provoacă angina pectorală?

Cum rezultă stenoza aortică în constatările fizice descrise?

Pe baza modului în care s-a prezentat acest pacient, care este speranţa lui de viaţă dacă este lăsat netratat?

CAZUL 57

Un bărbat de 64 de ani se prezintă la clinică cu antecedente de 3 luni de agravare a dificultății respiratorii. El descoperă că îi lipsește respirația după ce a mers un bloc sau un etaj de scări. Se trezește noaptea, răsuflând și trebuie să se sprijine cu perne pentru a dormi. La examenul fizic, tensiunea lui este de 190/60 mm Hg, iar pulsurile sunt hiperdinamice. Impulsul său apical este deplasat spre stânga și în jos. La examinarea fizică, există răni pe ambele câmpuri pulmonare inferioare. La examenul cardiac, există trei sufluuri distincte: un suflu diastolic precoce, înalt, cel mai puternic la marginea sternală inferioară stângă, un zgomot diastolic auzit la vârf și un suflu sistolic crescendo-decrescendo auzit la marginea sternală superioară stângă. Filmul cu raze X toracice arată cardiomegalie și edem pulmonar, iar o ecocardiogramă arată regurgitare aortică severă cu ventriculul stâng dilatat și hipertrofiat.

Întrebări

Ce cauzează dilatarea și hipertrofia ventriculului stâng în regurgitarea aortică?

Care este fiziopatologia presiunii pulsului larg (diferența dintre tensiunea arterială sistolică și diastolică) și pulsurile hiperdinamice?

Ce explică murmurele auzite la acest pacient?

Care sunt mecanismele de bază responsabile pentru pacientul

scurtarea respirației la efort și noaptea?

CAZUL 58

Un bărbat de 45 de ani prezintă antecedente de dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii și hemoptizie. El observă că, în ultimele 2 săptămâni, a devenit ușor „descurcat" cu activități minore. De asemenea, a tușit câteva pete de sânge în câteva ocazii. El a observat bătăi rapide ale inimii și, uneori, o senzație de bătaie în piept. El dă antecedente de boală de câteva săptămâni după o durere severă în gât în copilărie. La examenul fizic, se observă că pulsul său este de 120-130 bpm, iar ritmul său este neregulat. Are pulsuri venoase jugulare distendate și râs la bazele ambelor câmpuri pulmonare. La examenul cardiac, există o bătăi neregulate ale inimii, precum și un suflu diastolic decrescendo, cel mai puternic la vârf. Un ECG arată fibrilație atrială, precum și dovezi de mărire a atriului stâng.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil la acest pacient și care sunt elementele din istoric, examenul fizic și ECG care susțin diagnosticul?

Care este principalul mecanism patofiziologic în această afecțiune și cum explică acesta bătăile neregulate ale inimii, dificultățile de respirație și hemoptizia?

Ce complicație neurologică ar putea dezvolta acest pacient?

CAZUL 59

Un bărbat în vârstă de 59 de ani se prezintă la serviciul de urgenţă cu un istoric de 4 ore de durere toracică „zdrobitoare”. Examenul lui cardiac este normal, fără suflu şi zgomote cardiace normale. Un ECG dezvăluie supradenivelarea segmentului ST în derivaţiile precordiale laterale, iar enzimele cardiace prezintă dovezi de leziuni miocardice. El este supus unui cateterism cardiac emergent care

prezintă un tromb în artera circumflexă stângă. El este supus unei angioplastii cu succes şi i se pune un stent. Este monitorizat în secţia de terapie intensivă cardiacă. Se descurcă bine până a doua zi, când dezvoltă brusc scurtarea respiraţiei şi scăderea saturaţiilor de oxigen. Examenul fizic dezvăluie acum distensia venoasă jugulară, zgomot la ambele baze pulmonare şi un suflu holosistolic suflant cel mai puternic la vârf, care iradiază în axilă.

Întrebări

Ce cauzează probabil decompensarea bruscă a acestui pacient?

Care este principala tulburare fiziopatologică în această afecţiune?

Ce schimbări în inimă au loc dacă această afecţiune se dezvoltă lent, mai degrabă decât brusc?

CAZUL 60

Un bărbat de 55 de ani se prezintă la clinică cu plângeri de durere în piept. El afirmă că în ultimele 5 luni a observat presiunea toracică substernală intermitentă care iradiază către braţul stâng. Durerea apare în primul rând atunci când faceţi exerciţii energic şi este ameliorată cu odihnă. El neagă dificultăţile de respiraţie asociate, greaţa, vărsăturile sau diaforeza. Are antecedente medicale semnificative pentru hipertensiune arterială şi hiperlipidemie. El ia atenolol pentru tensiunea arterială ridicată şi urmează o dietă cu conţinut scăzut de colesterol. Istoricul familiei sale este notabil pentru un tată care a murit de infarct miocardic la vârsta de 56 de ani. Are un istoric de fumat de 50 de pachete de ani şi în prezent încearcă să se lase. Examenul său fizic este în limite normale, cu excepţia tensiunii arteriale, care este de 145/95 mm Hg, cu o frecvenţă cardiacă de 75 bpm.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil? Cum i-ai clasifica diagnosticul clinic?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale acestei boli? Care este cel mai probabil la acest pacient?

Care sunt factorii de risc ai acestui pacient pentru boala coronariană?

Care este mecanismul ipotetizat prin care se formează plăcile de ateroscleroză?

Care este mecanismul patogenetic prin care formarea plăcii are ca rezultat simptomele menţionate?

CAZUL 61

Un bărbat de 35 de ani se prezintă la Urgenţe cu plângeri de durere în piept. Durerea este descrisă ca 8 pe o scară de la 1 la 10, retrosternală şi ascuţită în natură. Radiază spre spate, este mai rău cu respiraţia adâncă şi este îmbunătăţită prin aplecarea înainte. La revizuirea sistemelor, el a observat o „boală asemănătoare gripei" în ultimele câteva zile, inclusiv febră, rinoree şi tuse. Nu are antecedente medicale şi nu ia medicamente. El neagă consumul de tutun, alcool sau droguri. La examenul fizic, el apare în suferinţă moderată din cauza durerii, cu o tensiune arterială de 125/85 mm Hg, frecvenţă cardiacă 105 bpm, frecvenţă respiratorie 18/min şi saturaţie de oxigen de 98% la aerul camerei. În prezent este febril. Examinarea capului şi gâtului este remarcabilă pentru mucus clar în căile nazale şi un orofaringe uşor eritematos. Gâtul este suplu, cu limfadenopatie cervicală anterioară. Pieptul este limpede până la auscultare. Venele jugulare nu sunt destinse. Examenul cardiac este tahicardic cu un scârţâit ascuţit cu trei componente. Examinările abdominale şi ale extremităţilor sunt normale.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale acestei boli şi care este cel mai probabil la acest pacient?

Care este mecanismul fiziopatologic al durerii sale în piept?

Care este sunetul auzit la examenul cardiac? Care este cauza sa?

Care sunt două posibile complicaţii ale acestei boli? Ce aţi putea căuta la examenul fizic pentru a vă asigura că aceste complicaţii nu sunt prezente?

CAZUL 62

O femeie de 65 de ani este internată cu un mare infarct miocardic anterior. După 4 zile în spital, se descurcă bine şi se fac planuri pentru externarea într-o unitate de reabilitare pentru a o ajuta să-şi recapete forţele şi să-şi recupereze funcţia cardiacă. În timp ce merge la baie, ea leşine brusc. La examinare, tensiunea arterială este de 60/40 mm Hg, ritmul cardiac este de 120 şi are zgomote cardiace la distanţă. O ecocardiogramă emergentă arată ruptura peretelui anterior şi tamponada pericardică.

Întrebări

Care sunt cele trei semne clasice ale tamponadei pericardice (triada Beck)?

Care este fiziopatologia tamponadei pericardice?

Care este mecanismul pulsului paradoxal?

REFERINŢE

General

Fuster V şi colab. Inima lui Hurst, ed. a XIV-a. McGraw-Hill, 2017.

Kusumoto FM. Fiziopatologia cardiovasculară. Hayes Barton, 2004.

Mohrman DE şi colab. Fiziologie cardiovasculară, ed. a 8-a. McGraw-Hill, 2014.

Aritmii

Benson DW şi colab. Sindromul Wolff-Parkinson-White: lecţii învăţate şi lecţii rămase. Cardiol Young. 2017 ianuarie;27(S1):S62-S67. [PMID: 28084962]

Guasch E şi colab. Diagnosticul, fiziopatologia şi gestionarea aritmiilor induse de efort. Nat Rev Cardiol. 2017 Feb;14(2):88-101. [PMID: 27830772]

Jacobson JT şi colab. Managementul aritmiilor ventriculare în bolile cardiace structurale. Postgrad Med. 2015 iunie;127(5):549-59. [PMID: 25971427]

Pedersen CT şi colab. Consensul experţilor EHRA/HRS/APHRS privind aritmiile ventriculare. Ritmul cardiac. 2014 Oct;11(10):e166-96. [PMID: 25179489]

Prystowsky EN şi colab. Tratamentul fibrilaţiei atriale. JAMA. 21 iulie 2015;314(3):278-88. [PMID:

26197188]

Wung SF. Bradiaritmii: prezentare clinică, diagnostic şi management. Crit Care Nurs Clin North

A.m. 2016 septembrie;28(3):297-308. [PMID: 27484658]

Insuficienţă cardiacă

Arany Z şi colab. Cardiomiopatie peripartum. Circulaţie. 2016 Apr 5;133(14):1397-409. [PMID: 27045128]

Argulian E şi colab. Concepţii greşite şi fapte despre insuficienţa cardiacă „diastolice”. Am J Med. 2014 Dec;127(12):1144-7. [PMID: 24937156]

Brown DA şi colab. Document de consens al experţilor: funcţia mitocondrială ca ţintă terapeutică în insuficienţa cardiacă. Nat Rev Cardiol. 2017 Apr;14(4):238-50. [PMID: 28004807]

Callan PD şi colab. Insuficienţă cardiacă - ce este nou şi ce s-a schimbat? Clin Med (Londra). 2016 Dec;16(Supliment 6):S37-S42. [PMID: 27956439]

Dharmarajan K şi colab. Epidemiologia, fiziopatologia şi prognosticul insuficienţei cardiace la adulţii în vârstă. Insuficienţă cardiacă Clin. 2017 iulie;13(3):417-26. [PMID: 28602363]

Oren O şi colab. Insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată: diagnostic şi management. Am J Med. 2017 mai;130(5):510-6. [PMID: 28163048]

Pfeffer MA. Insuficienţă cardiacă şi hipertensiune arterială: importanţa prevenirii. Med Clin North Am. 2017 ian;101(1):19-28. [PMID: 27884228]

Reddy S şi colab. Mecanismele moleculare ale insuficienţei ventriculare drepte. Circulaţie. 2015 Nov 3;132(18):1734- 42. [PMID: 26527692]

Viau DM et al. Fiziopatologia insuficientei cardiace acute hipertensive. inima. 2015 Dec;101(23):1861-7. [PMID: 26123135]

Boala cardiacă valvulară

Abramowitz Y şi colab. Calcificarea inelului mitral. J Am Coll Cardiol. 27 oct 2015;66(17):1934-41. [PMID: 26493666]

Argulian E şi colab. Concepţii greşite şi fapte despre insuficienţa mitrală. Am J Med. 2016 septembrie;129(9):919-23. [PMID: 27059381]

Asgar AW şi colab. Insuficienţa mitrală secundară în insuficienţa cardiacă: fiziopatologie, prognostic şi consideraţii terapeutice. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 31;65(12):1231-48. Eroare în: J Am Coll Cardiol. 26 mai 2015;65(20):2265. [PMID: 25814231]

Carabello B. Cum să urmăriţi pacienţii cu boală mitrală şi aortică. Med Clin North Am. 2015 iulie;99(4):739-57. [PMID: 26042880]

Coffey S şi colab. Prevalenţa, incidenţa, progresia şi riscurile sclerozei valvei aortice: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61. [PMID: 24814496]

Joseph J şi colab. Stenoza aortică: fiziopatologie, diagnostic şi terapie. Am J Med. 2017 Mar;130(3):253- 63. [PMID: 27810479]

Nappi F şi colab. Prolaps ischemic al valvei mitrale. J Thorac Dis. 2016 Dec;8(12):3752-61. [PMID: 28149574]

Rader F şi colab. Hipertrofia ventriculară stângă în stenoza aortică valvulară: mecanisme şi implicaţii clinice. Am J Med. 2015 Apr;128(4):344-52. [PMID: 25460869]

Micul A şi colab. Biomarkeri ai bolii valvulare aortice calcifice. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2017 Apr;37(4):623-32. [PMID: 28153876]

Sritharen Y şi colab. Fiziopatologia stenozei valvei aortice: este atât fibrocalcifică, cât şi specifică sexului? Fiziologie (Bethesda). 2017 mai;32(3):182-96. [PMID: 28404735]

Boala coronariană

Boudoulas KD şi colab. Ateroscleroza coronariană: baze patofiziologice pentru diagnostic şi management. Prog Cardiovasc Dis. 2016 mai-iunie;58(6):676-92. [PMID: 27091673]

Brown RA şi colab. Înţelegerea actuală a aterogenezei. Am J Med. 2017 Mar;130(3):268-82. [PMID: 27888053].

Dalen JE şi colab. Epidemia secolului al XX-lea: boala coronariană. Am J Med. 2014 septembrie;127(9):807-12. [PMID: 24811552]

Fanaroff AC şi colab. Acest pacient cu dureri toracice are sindrom coronarian acut? Revizuirea sistematică a examenului clinic raţional. JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1955-65. [PMID: 26547467].

Khera AV şi colab. Genetica bolii coronariene: descoperire, biologie şi traducere clinică. Nat Rev Genet. 2017 iunie;18(6):331-44. [PMID: 28286336]

Tweet MS şi colab. Ce ar trebui să ştie medicii despre disecţia spontană a arterei coronare. Mayo Clin Proc. 2015 Aug;90(8):1125-30. [PMID: 26250728]

Boala pericardică

Tata T şi colab. Pericardita şi efuziunile pericardice în boala renală în stadiu terminal. Semin Dial. 2016 septembrie;29(5):366-73. [PMID: 27228946]

Fardman A şi colab. Orientări europene privind bolile pericardice: o revizuire concentrată a aspectelor noi. Curr Cardiol Rep. 2016 Mai;18(5):46. [PMID: 27007597]

Gonzălez-Moreno J şi colab. Implicarea seroasă în boala legată de IgG4: raportul a două cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Rheumatol Int. 2016 iulie;36(7):1033-41. [PMID: 27207156]

Hoit BD. Fiziopatologia pericardului. Prog Cardiovasc Dis. 2017 ian-feb;59(4):341-8. [PMID: 27916673]

Imazio M şi colab. Evaluarea şi tratamentul pericarditei: o revizuire sistematică. JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1498-506. Eroare în: JAMA. 2015 Nov 10;314(18):1978. JAMA. 5 ianuarie 2016;315(1):90. [PMID: 26461998]

Lestuzzi C şi colab. Actualizare 2015 privind diagnosticul şi managementul bolii pericardice neoplazice. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015 Apr;13(4):377-89. [PMID: 25797903]

Miranda WR şi colab. Pericardita constrictivă: o abordare clinică practică. Prog Cardiovasc Dis. 2017 Ian- Feb;59(4):369-79. [PMID: 28062267]

Vakamudi S şi colab. Efuziunile pericardice: cauze, diagnostic şi management. Prog Cardiovasc Dis. 2017 ian-feb;59(4):380-8. [PMID: 28062268]

Yusuf SW şi colab. Boala pericardică: o revizuire clinică. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(4):525-39. [PMID: 26691443]

CAPITOL

11

Tulburări cardiovasculare: boli vasculare

Igor Mitrovic, MD

Acest capitol trece în revistă structura şi funcţia normală a componentei vasculare a sistemului cardiovascular şi apoi ia în considerare patofiziologia a trei afecţiuni frecvent întâlnite de medicii practicanţi: ateroscleroza, hipertensiunea şi şoc.

STRUCTURA ŞI FUNCȚIA VASCULARĂ NORMALĂ

ANATOMIE ŞI HISTOLOGIE

Vasele de sânge sunt un sistem închis de conducte care transportă sângele de la inimă la ţesuturi şi înapoi la inimă. Tot sângele curge prin plămâni, dar circulaţia sistemică este alcătuită din multe circuite diferite în paralel (Figura 11-1). Acest lucru permite variaţii mari în fluxul sanguin sistemic regional fără a modifica fluxul sistemic total.

FIGURA 11—1 Diagrama circulației la adult. (GI, gastrointestinal.) (Redesenat, cu permisiunea, din

Barrett KE et al, eds. Revista lui Ganong de fiziologie medicală, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Figura 11-2 rezumă caracteristicile diferitelor tipuri de vase de sânge la oameni. Reţineţi că pe măsură ce diametrul vaselor scade, numărul lor în corp creşte, astfel încât aria secţiunii transversale totală creşte.

Aproximativ 45	20	400	4500 4000	40	18		
cruce totală							
secţională							
suprafata (cm2)	v						
% din sânge '	2	8	1	5	54		

volumul continut

' În vasele sistemice. Există încă 12% în inimă şi 18% în circulaţia pulmonară.

FIGURA 11-2 Caracteristicile vaselor de sânge sistemice. Secţiunile transversale ale vaselor nu sunt desenate la scară din cauza gamei uriaşe de dimensiuni de la aortă şi vena cavă până la capilare. (Redesenat din Burton AC. Relaţia dintre structura şi funcţia ţesuturilor peretelui vaselor de sânge. Physiol Rev. 1954;34:619.)

Toate vasele de sânge sunt căptuşite de un singur strat de celule endoteliale. În mod colectiv, celulele endoteliale constituie un organ remarcabil care secretă substanţe care afectează diametrul vaselor şi asigură creşterea lor, repararea lor atunci când sunt rănite şi formarea de noi vase care transportă sângele către ţesuturile în creştere.

Vasele arteriale

Aorta, arterele mari şi arteriolele sunt formate dintr-un strat exterior de ţesut conjunctiv, adventiţia; un strat mijlociu de muşchi neted, media; şi un strat interior, intima, care conţine stratul de celule endoteliale şi unele ţesut conjunctiv subendotelial. Pereţii aortei şi ai arterelor mari conţin ţesut elastic din abundenţă, o mare parte din acesta concentrat în lamina elastică internă, o bandă proeminentă între intima şi medie şi o altă bandă, lamina elastică externă, între medie şi adventiţie (Figura 11-3). Vasele sunt întinse de forţa de ejecţie cardiacă în timpul sistolei, iar ţesutul elastic le permite să se retragă în timpul diastolei. Aceasta menţine presiunea diastolică şi ajută la mişcarea înainte a sângelui. Pereţii arteriolelor conţin mai puţin ţesut elastic decât arterele, dar proporţional mai mult muşchi neted (vezi Figura 11-2). Muşchiul este inervat extensiv de fibre nervoase noradrenergice, care sunt constrictoare în funcţie. În unele cazuri, există o inervaţie colinergică, care are o funcţie vasodilatatoare. Arterele şi arteriolele oferă o rezistenţă considerabilă la fluxul de sânge şi sunt cunoscute sub numele de vase de rezistenţă.

FIGURA 11-3 Secţiune transversală a unei artere mici. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

Capilare

Porţiunile terminale ale arteriolelor, uneori numite metarteriole, se scurg în capilare. În amonte, deschiderile capilarelor sunt înconjurate de sfinctere precapilare ale muşchilor netezi. Există dezbateri despre dacă metarteriolele şi sfincterele sunt inervate. Capilarele în sine sunt formate dintr-un singur strat de celule endoteliale. În afara acestor celule se află pericitele ocazionale care îndeplinesc numeroase funcţii, inclusiv suportul mecanic, semnalizarea (de exemplu, reglarea proliferării şi migrării celulelor endoteliale) şi reglarea difuziei proteinelor, precum şi extravazarea celulelor peste pereţii capilari). S-a demonstrat, de asemenea, că pericitele posedă o varietate de proprietăţi ale celulelor stem (Figura 11-4).

Capilarele se anastomozează extensiv şi, deşi fiecare capilar are doar 5-9 pm în diametru, sunt atât de multe încât aria totală a secţiunii transversale a tuturor capilarelor este de aproximativ 4500 cm2.

Unele substanţe traversează pereţii capilarului prin transport vezicular, proces care implică endocitoza plasmatică, mişcarea veziculelor formate în acest fel prin citoplasma celulelor endoteliale şi exocitoză pe partea tisulară. Cu toate acestea, relativ puţin material este mutat în acest mod şi majoritatea schimburilor de fluide şi soluţi au loc la joncţiunile dintre celulele endoteliale. În ficat, există goluri mari între celulele endoteliale (Capitolul 14). În ţesuturile endocrine, intestinul subţire şi rinichi, ţesuturi în care există un flux masiv de material prin pereţii capilari, citoplasma celulelor endoteliale este atenuată pentru a forma goluri numite fenestraţii. Aceste goluri par a fi închise de o membrană discontinuă, care permite trecerea substanţelor de până la aproximativ 600 nm în diametru. În muşchiul scheletic, muşchiul cardiac şi multe alte ţesuturi, nu există fenestraţii, dar joncţiunile dintre celulele endoteliale permit trecerea substanţelor cu diametrul de până la 10 nm. În cele din urmă, în capilarele creierului, există joncţiuni strânse între celulele endoteliale. Aceste joncţiuni strânse permit foarte puţin transport pasiv şi sunt o componentă cheie a barierei hemato-encefalice. Apa şi dioxidul de carbon intră cu uşurinţă în creier, dar mişcarea majorităţii celorlalte substanţe în şi din ţesutul cerebral se face în principal prin intermediul proteinelor de transport în celulele endoteliale.

Venule şi vene

Venulele sunt foarte asemănătoare cu capilarele; au un diametru de aproximativ 20 pm, iar aria lor totală aproximativă a secţiunii transversale este de 4000 cm2. Se scurg în vene care au cantităţi modeste de muşchi neted şi ţesut elastic în pereţii lor relativ subţiri şi au în medie 5 mm în diametru. Venele se scurg în vena cavă superioară şi inferioară, care la rândul lor se scurg în atriul drept al inimii. Pereţii venelor, spre deosebire de cei ai arterelor şi arteriolelor, sunt uşor de dilataţi şi se pot extinde pentru a reţine mai mult sânge fără a creşte prea mult presiunea intravasculară. Prin urmare, ele sunt cunoscute ca vase de capacitate. Sunt inervaţi, iar muşchiul lor neted se poate contracta ca răspuns la stimularea noradrenergică, împingând sângele în inimă şi în partea arterială a circulaţiei. Intima venelor membrelor este pliată la intervale pentru a forma valvele venoase care împiedică fluxul retrograd.

limfatice

Cele mai mici vase limfatice sunt formate din tuburi endoteliale. Lichidul pare să pătrundă în ele prin joncţiuni libere dintre celulele endoteliale. Ele se scurg în tuburi endoteliale mai mari care au valve şi pereţi contractili care conţin muşchi netezi, astfel încât fluidul pe care îl conţin se deplasează central. Limfaticele centrale se scurg în venele subclaviei drepte şi

stângi. Astfel, sistemul limfatic drenează excesul de lichid din ţesuturi înapoi în sistemul vascular.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum diferă compoziţia peretelui unei arteriole de cea a unei artere?

Care sunt modurile de transport prin peretele capilar? În care organ este cel mai mare transport?

De ce venele sunt numite vase de capacitate?

FIZIOLOGIE

Consideraţii biofizice

În orice sistem alcătuit dintr-o pompă şi un sistem închis de conducte, cum ar fi inima şi vasele de sânge, fluxul de fluid între cele două capete ale sistemului depinde de diferenţa de presiune generată de pompă şi de rezistenţa la curgere în conducte:

În sistemul cardiovascular, acest lucru se traduce prin:

rn _ HARTĂ - Pra

unde CO este debitul cardiac, MAP este presiunea arterială medie şi Pra este presiunea în atriul drept. Deoarece Pra este în mod normal aproape de 0 mm Hg, această expresie are următorul corolar:

HARTĂ=COxR

Astfel, presiunea arterială medie creşte atunci când are loc o creştere a debitului cardiac sau când diametrul vaselor de sânge (în principal arteriolele, principalele vase de rezistenţă) este scăzut.

Fluxul în vasele de sânge este laminar (adică un strat infinit de subţire de sânge lângă peretele vasului nu se mişcă, următorul strat se mişcă lent, iar următorul strat se mişcă mai rapid, cu cel mai rapid flux în centru). De obicei, curgerea este lină şi nu este generat niciun sunet. Cu toate acestea, dacă debitul este accelerat, acesta devine turbulent atunci când este atinsă o viteză critică. Constricţia unui vas de sânge sau a unei valve cardiace determină un flux mai rapid în regiunea restrânsă, deoarece energia cinetică a fluxului este crescută şi energia potenţială este scăzută (principiul Bernoulli). Prin urmare, viteza critică este mai des atinsă. Turbulenţa provoacă zgomot. Medicul care efectuează examinarea aude acest zgomot prin stetoscop ca un zgomot sau un murmur. Cei doi termeni sunt adesea folosiţi interschimbabil, deşi termenul „murmur” este mai frecvent aplicat zgomotului auzit peste

inimă, iar termenul „bruit” zgomotului auzit peste vasele de sânge. Sunetele lui Korotkoff auzite peste o arteră sub manşeta tensiunii arteriale (discutate mai târziu) sunt un exemplu.

Principalii factori care determină fluxul într-un vas de sânge sunt diferenţa de presiune dintre cele două capete ale acestuia, raza vasului şi vâscozitatea sângelui. Această relaţie poate fi exprimată matematic prin formula Poiseuille-Hagen: unde

F = debit

PA - PB = diferenţa de presiune între cele două capete ale tubului

n = vâscozitate

r = raza tubului

L = lungimea tubului

Deoarece debitul este egal cu diferenţa de presiune împărţită la rezistenţă (R),

SnT

Reţineţi că debitul variază direct şi presiunea invers cu puterea a patra a razei vasului. Acesta este motivul pentru care micile modificări ale diametrului arteriolelor, principalele vase de rezistenţă, provoacă schimbări mari de presiune. De exemplu, atunci când raza unui vas este dublată, rezistenţa scade la 6% din valoarea sa anterioară. În schimb, o mică scădere a diametrului arterial produce o creştere relativ marcată a tensiunii arteriale. Vâscozitatea are şi ea efect, dar, cu excepţia valorilor foarte mari sau foarte scăzute, efectul este mic. Vâscozitatea este mare în policitemie şi scăzută în anemie.

Figura 11-5 ilustrează relaţia dintre presiunea de dilatare şi tensiunea peretelui. Această relaţie se numeşte legea lui Laplace. Se afirmă că tensiunea peretelui (T) într-un viscus gol este egală cu produsul dintre presiunea transmurală (P) şi raza (r) împărţită la grosimea peretelui (W):

FIGURA 11-5 Legea lui Laplace. Într-un obiect gol (de exemplu, vâscuri, vas de sânge), presiunea de dilatare (P) este egală cu tensiunea peretelui (T). (Redesenat, cu

permisiunea, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 24. McGraw-Hill, 2012.)

T - —

1 „W

În structurile cu pereți subțiri, grosimea peretelui este neglijabilă, dar în structuri precum arterele devine un factor semnificativ. Presiunea transmurală este presiunea din interiorul vâscusului minus presiunea din exteriorul vâscosului, dar în organism aceasta din urmă este neglijabilă. Prin urmare, într-un viscus gol distensibil, presiunea transmurală la echilibru este egală cu tensiunea peretelui împărțită la cele două raze principale de curbură ale obiectului (r1 și r2):

Funcţionarea acestei legi în plămâni este discutată în capitolul 9. Într-un cilindru, cum ar fi un vas de sânge, o rază este infinită, deci

Astfel, cu cât raza unui vas este mai mică, cu atât tensiunea peretelui este mai mică necesară pentru a echilibra presiunea de dilatare. De exemplu, tensiunea peretelui în aortă este de aproximativ 170.000 de dine/cm, în timp ce în capilare este de aproximativ 16 dine/cm. Acesta este motivul pentru care capilarele delicate și cu pereți subțiri nu se prăbușesc. Legea lui Laplace se aplică și inimii. Când inima este dilatată, trebuie să dezvolte mai multă tensiune pe perete pentru a funcționa. În consecință, activitatea sa crește.

Având în vedere aceste principii și Figura 11-2, plus faptul că locurile majore de rezistență vasculară sunt arteriolele, este posibil să înțelegem presiunile din diferitele părți ale sistemului vascular (Figura 11-6) și viteza fluxului în acestea. Presiunile sistolice și diastolice în aortă și arterele mari sunt stabile și există o presiune mare a pulsului. Presiunea normală este de aproximativ 120/80 mm Hg la adulții tineri sănătoși. În arteriole, există o scădere bruscă, astfel încât presiunea la intrările în capilare este de aproximativ 37 mm Hg și presiunea pulsului a dispărut. La capetele capilarelor, este de aproximativ 17 mm Hg și scade constant în sistemul venos până la aproximativ 5 mm Hg la intrarea venei cave în atriul drept. Viteza scade în arteriole, este scăzută în capilare din cauza suprafeței totale mari a secțiunii transversale și crește din nou în venele mari.

FIGURA 11—6 Diagrama modificărilor presiunii şi vitezei pe măsură ce sângele curge prin circulaţia sistemică. (RR, rezistenţa relativă, care este cea mai mare în arteriole; TA, suprafaţa totală a secţiunii transversale a

2 2

vasele, care creşte de la 4,5 cm în aortă la 4500 cm în capilare [Figura 11-2].) (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, 25th ed. McGraw-Hill, 2016.)

Presiunile menţionate anterior sunt, desigur, cele înregistrate cu pacienţii în decubit dorsal.

Din cauza greutăţii sângelui, există o creştere a presiunii în poziţie în picioare atât în artere, cât şi în vene de 0,77 mm Hg pentru fiecare centimetru sub inimă care este măsurat şi o scădere corespunzătoare de 0,77 mm Hg pentru fiecare centimetru deasupra inimii. Astfel, când presiunea arterială medie la nivelul inimii este de 100 mm Hg, presiunea arterială medie într-o arteră mare din piciorul unui adult de mărime medie în picioare este de aproximativ 180 mm Hg; în cap, este de aproximativ 62 mm Hg.

Măsurarea presiunii arteriale

Presiunea arterială poate fi măsurată direct prin introducerea unui ac într-o arteră. Alternativ, poate fi măsurat prin metoda auscultatorii. Manşeta gonflabilă familiară ataşată la un manometru este plasată în jurul braţului superior la nivelul inimii şi un stetoscop este plasat peste artera brahială sub manşetă. Manşeta este umflată cu mult peste presiunea sistolică suspectată şi apoi dezumflată încet. La presiunea sistolică, se aude un sunet slab de bătaie, când sângele începe să treacă dincolo de manşetă. Odată cu scăderea în continuare a presiunii, sunetul devine mai puternic şi apoi plictisitor şi înăbuşit înainte de a dispărea în sfârşit. Acestea sunt sunetele lui Korotkoff, care sunt produse de fluxul turbulent în artera brahială. Trecerea de la sunet staccato la sunet înfundat are loc atunci când sângele trece pentru prima dată sub manşetă în mod continuu, chiar dacă artera este încă parţial restrânsă. Fluxul continuu are o calitate auditivă diferită de fluxul întrerupt. În cele din urmă, la presiunea diastolică, sunetul dispare. Deşi presiunea diastolică măsurată direct cu un cateter în artera brahială se corelează cel mai bine cu dispariţia sunetului la adulţii normali, la copii şi după efort se corelează mai bine cu trecerea la un sunet înfundat.

Presiune arterială normală

Tensiunea arterială normală în artera brahială la nivelul inimii la adulţii tineri sănătoşi este de aproximativ 120/80 mm Hg. Este afectată de mulţi factori, inclusiv emoţie şi anxietate, iar la unii indivizi, tensiunea arterială este mai mare atunci când este luată de un medic în clinică decât este în timpul activităţilor normale la domiciliu („hipertensiune cu haină albă”). Presiunile sistolice şi diastolice scad în mod normal cu până la 20 mm Hg în timpul somnului. Prin urmare, subiecţii normali sunt numiţi „dippers”. La persoanele cu

hipertensiune arterială, căderea în timpul somnului este redusă sau absentă (adică, hipertensivii sunt „nondippers").

Există un acord general că tensiunea arterială crește odată cu înaintarea în vârstă, dar a existat incertitudine cu privire la amploarea acestei creșteri, deoarece hipertensiunea arterială este o boală comună a cărei incidență crește odată cu înaintarea în vârstă. Cu toate acestea, indivizii care au tensiune arterială sistolică <120 mm Hg la vârsta de 50-60 de ani și nu dezvoltă niciodată hipertensiune clinică au încă presiuni sistolice care cresc de-a lungul vieții (Figura 11-7). Această creștere poate fi cea mai apropiată aproximare a creșterii la indivizi normali. Persoanele cu hipertensiune ușoară netratată prezintă o creștere semnificativ mai rapidă a presiunii sistolice. În ambele grupuri, presiunea diastolică crește, dar apoi începe să scadă la vârsta mijlocie, pe măsură ce crește rigiditatea arterelor. În consecință, presiunea pulsului crește odată cu înaintarea în vârstă.

FIGURA 11-7 Efectele vârstei și sexului asupra presiunii sistolice, diastolice și pulsului la om. Datele provin de la un grup mare de indivizi care au fost studiati la fiecare 2 ani de-a lungul vieții lor adulte. Grupa 1: indivizi care aveau tensiune arterială sistolica <120 mm Hg la vârsta de 50-60 de ani. Grupul 4: Persoane care aveau tensiune arterială sistolica >160 mm Hg la vârsta de 50-60 de ani și nu au primit tratament pentru hipertensiune arterială (adică, persoane cu hipertensiune arterială ușoară, netratată). Valorile pentru femei sunt afișate prin linii negre continue, iar cele pentru bărbați sunt afișate prin linii roșii întrerupte. (Redesenat, cu permisiunea, din Franklin SS et al.

Modele hemodinamice ale modificărilor legate de vârstă ale tensiunii arteriale: Studiul Framingham Heart. Circulație. 1997;96:308.)

Este interesant că tensiunile arteriale sistolice și diastolice sunt mai mici la femeile tinere decât la bărbații tineri până la vârsta de 55-65 de ani, după care devin comparabile. Deoarece există o corelație pozitivă între tensiunea arterială și incidența atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale (discutate mai târziu), scăderea tensiunii arteriale înainte de menopauză la femei poate fi unul dintre motivele pentru care, în medie, femeile trăiesc mai mult decât bărbații.

Circulația capilară

În capilare, viteza fluxului sanguin este scăzută deoarece, deși diametrul unui singur vas este mic, există o suprafață totală mare a secțiunii transversale. În patul capilar pleacă nutrienții și deșeurile intră în circulație. Forțele care produc mișcarea solutului și a solventului de-a lungul pereților capilari sunt numite forțe Starling după fiziologul care le-a descris și a analizat pentru prima dată funcția. Acestea sunt diferența de presiune hidrostatică peste peretele capilar (presiune capilară minus presiunea tisulară) și

gradientul de presiune osmotică peste peretele capilar (presiune oncotică capilară minus presiunea oncotică tisulară). Gradientul de presiune hidrostatică este spre exterior deoarece presiunea tisulară este scăzută, iar gradientul de presiune oncotică este spre interior deoarece moleculele mari din sânge nu traversează peretele capilar. Evident, cea mai mare parte a mişcării nete a substanţelor dintr-un capilar tipic are loc la capătul său arteriolar, unde gradientul net de presiune este spre exterior, în primul rând deoarece presiunea hidrostatică în capilar (aproximativ 37 mm Hg; Figura 11-8) este mai mare decât presiunea oncotică. Pe măsură ce rezistenţa capilară şi filtrarea determină progresiv o scădere a presiunii hidrostatice de-a lungul lungimii vasului, gradientul de presiune oncotică direcţionat spre interior devine mai mare decât gradientul de presiune hidrostatică astfel încât, la capătul venular, fluidul este reabsorbit. Astfel, fluxul net iese din capilar la capătul arteriolar şi în capilar la capătul venular. Orice exces de dizolvat şi solvent din ţesuturi este preluat de vasele limfatice şi mutat în circulaţia venoasă de către canalele limfatice principale. Fluxul în limfaticele mici este pasiv, dar în canalele limfatice mai mari există valve şi pereţii se contractă.

FIGURA 11-8 Reprezentare schematică a gradienţilor de presiune (P) pe peretele unui capilar muscular. Numerele de la capetele arteriolar şi venular ale capilarului sunt presiunile hidrostatice în milimetri de mercur în aceste locaţii. Săgeţile indică magnitudinea şi direcţia aproximativă a mişcării fluidului. În acest exemplu, diferenţa de presiune la capătul arteriolar al capilarului este de 11 mm Hg

([37 - 1] - 25) spre exterior; la capătul opus, este de 9 mm Hg (25 - [17 - 1]) spre interior. (Redesenat, cu permisiune, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

REGLAREA CARDIOVASCULARĂ

SISTEM

Având în vedere natura vitală a sistemului cardiovascular în menţinerea fluxului sanguin către organele vitale şi ajustarea fluxului astfel încât acesta să fie crescut în ţesuturile active şi scăzut în ţesuturile inactive, nu este surprinzător faptul că au evoluat multiple mecanisme de reglare cardiovasculară. Ajustările cardiovasculare sunt efectuate prin modificarea puterii pompei (inima), modificarea diametrului vaselor de rezistenţă (în special arteriolele) şi modificarea cantităţii de sânge acumulată în vasele de capacitate (venele).

Reglarea debitului cardiac este discutată în Capitolul 10. Calibrul arteriolelor este reglat de metaboliţii vasodilatatori produşi în ţesuturile active metabolic, prin procesul de autoreglare, printr-o varietate de substanţe vasoreglatoare produse de celulele endoteliale, prin circulaţia hormonilor vasoactivi şi printr-un sistem de nervi vasomotori către vasele de sânge şi către inimă. Descărcarea în nervii vasomotori este reglată în feedback de către sinusul carotidian şi baroreceptorii arcului aortic care monitorizează presiunea în artere

(sistemul baroreceptor de înaltă presiune) şi baroreceptorii din atriile cardiace şi venele mari (sistemul baroreceptor de presiune joasă).

Metaboliţi vasodilatatori

Diverse modificări metabolice care apar în ţesuturile active produc substanţe care dilată vasele care alimentează ţesuturile. Acest lucru ajută la asigurarea fluxului sanguin crescut necesar pentru a susţine activitatea crescută a ţesuturilor. Un vasodilatator important este CO2. Un altul este K+, iar adenozina dilată vasele de sânge din unele ţesuturi. În plus, creşterea temperaturii şi scăderea pH-ului care apar în unele ţesuturi active metabolic au un efect vasodilatator.

Autoreglare

Multe ţesuturi au capacitatea de a menţine un flux sanguin relativ constant în timpul modificărilor presiunii de perfuzie; acest proces se numeşte autoreglare. Baza fiziologică a autoreglării este nedeterminată. Un factor este răspunsul miogen la întinderea muşchiului neted din arteriole; pe măsură ce presiunea din interiorul unui vas creşte, muşchiul său neted este întins şi răspunsul său este de a se contracta. Muşchiul neted se contractă în absenţa inervaţiei extrinseci. Un alt factor poate fi acumularea de metaboliţi vasodilatatori; atunci când fluxul către un ţesut este redus, metaboliţii nu sunt spălaţi şi se acumulează chiar şi în absenţa unei activităţi crescute.

Substanţe secretate de endoteliu

Vasele de sânge sunt căptuşite de un strat continuu de celule endoteliale, iar aceste celule joacă un rol vital în reglarea funcţiei vasculare. Ei răspund la modificări de flux (stres de forfecare), întindere, o varietate de substanţe circulante şi mediatori inflamatori. Ca răspuns la aceşti stimuli, ei secretă regulatori de creştere şi substanţe vasoactive. Factorii de creştere reglează dezvoltarea vasculară şi sunt importanţi într-o serie de boli. Substanţele vasoactive produse de endoteliu acţionează în general în mod paracrin pentru a regla tonusul vascular local. Acestea includ prostaglandine, cum ar fi prostaciclina, precum şi tromboxani, oxid nitric şi endoteline.

Prostaglandine şi tromboxani

Prostaciclina este produsă de celulele endoteliale şi tromboxanul A2 de trombocite din precursorul lor comun, acidul arahidonic. Tromboxanul A2 determină agregarea trombocitelor şi vasoconstricţia, în timp ce prostaciclina promovează vasodilataţia. Echilibrul dintre cele două este unul dintre mecanismele care favorizează vasoconstricţia locală şi formarea cheagurilor la locurile de leziune vasculară, împiedicând în acelaşi timp extinderea cheagului, menţinând astfel fluxul normal în zonele vecine nevătămate. Echilibrul dintre tromboxanul tromboxan A2 şi prostaciclina endotelială poate fi schimbat prin administrarea de doze mici de aspirină. Tromboxanul A2 şi prostaciclina sunt ambele produse din acidul arahidonic prin calea ciclooxigenazei. Aspirina produce o inhibare ireversibilă a ciclooxigenazei. Cu toate acestea, celulele endoteliale produc mai multă

ciclooxigenază în câteva ore, în timp ce trombocitele circulante nu fac, iar noua ciclooxigenază trombocitară apare doar pe măsură ce trombocitele noi intră în circulaţie pe o perioadă de câteva zile. Prin urmare, administrarea cronică de doze mici de aspirină reduce coagularea intravasculară pentru perioade prelungite şi este valoroasă în prevenirea infarctului miocardic, a anginei instabile, a atacurilor ischemice tranzitorii şi a accidentului vascular cerebral.

Oxid de azot

Producerea unui vasodilatator puternic de către celulele endoteliale a fost suspectată pentru prima dată când s-a observat că îndepărtarea endoteliului din inelele de ţesut arterial a transformat răspunsul dilatator normal la acetilcolină într-un răspuns constrictor. Agentul responsabil a fost numit mai întâi factor de relaxare derivat din endoteliu, dar acum se ştie că este oxid nitric (NO). NO este produs din arginină (Figura 11-9) într-o reacţie catalizată de oxid nitric sintaza (NOS). Au fost clonate trei forme de NOS: NOS1, găsit în sistemul nervos; NOS2, găsit în macrofage şi în celulele imune înrudite; şi NOS3, găsite în celulele endoteliale. NOS1 şi NOS3 sunt activate de agenţi care cresc Ca2+ intracelular, inclusiv vasodilatatorii acetilcolină şi bradikinină, în timp ce NOS2 este activat de citokine. NO format în celulele endoteliale difuzează către celulele musculare netede vasculare adiacente, unde activează guanilil ciclaza solubilă, producând guanozin monofosfat ciclic (cGMP; vezi Figura 11-9). cGMP mediază relaxarea muşchiului neted vascular.

L-Arginina + O2 + NADPH

Citrulină + NO + NADP

FIGURA 11-9 Sinteza oxidului nitric (NO) din arginină în celulele endoteliale şi acţiunea acestuia prin stimularea guanilil ciclazei solubile şi generarea de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) pentru a produce relaxare în celulele musculare netede vasculare. Forma endotelială a oxidului nitric sintaza (NOS) este 2+ 2+

activat de creşterea Ca intracelular, iar o creştere a Ca este produsă de acetilcolină (ACh), bradikinină sau stresul de forfecare care acţionează asupra membranei celulare. Tiolul, tetrahidrobiopterina, dinucleotida de flavin adenină (FAD) şi mononucleotida de flavină (FMN) sunt cofactori necesari. (GTP, guanozin trifosfat; NAD, nicotinamidă adenin dinucleotide; NADP, nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat.) (Redesenat, cu permisiunea, de la Barrett KE şi colab., eds. Ganong's Review of Medical Physiology, 24th ed. McGraw-Hill, 2012).

Vasodilatatorii care acţionează prin intermediul NO in vivo includ nu numai acetilcolina şi bradikinina, ci şi polipeptida intestinală vasoactivă (VIP), substanţa P şi alte polipeptide. În plus, diverse substanţe care produc vasoconstricţie in vivo ar avea un efect constrictor mult mai mare dacă nu ar elibera simultan NO. În consecinţă, NO este un regulator local major al fluxului sanguin. Rolul său larg răspândit în reglarea sistemului vascular este indicat de faptul că o perfuzie de analogi de aminoacizi ai argininei care inhibă NOS determină creşterea tensiunii arteriale. Astfel, se pare că NOS acţionează în mod cronic pentru a menţine sistemul vascular dilatat.

NO este responsabil în mare parte pentru hiperemia reactivă, vasodilataţia şi creşterea fluxului sanguin care apar în ţesuturi şi organe după ce o obstrucţie tranzitorie a aportului lor de sânge este îndepărtată. Poate fi observată în antebraţ după ocluzia aportului de sânge deasupra cotului şi poate fi cuantificată prin măsurarea creşterii volumului antebraţului prin pletismografie. Vasodilataţia dependentă de NO poate fi de asemenea măsurată clinic prin determinarea răspunsului dilatatorului la doze gradate de acetilcolină injectată intra-arterial.

Progresele recente în domeniul cercetării NO au condus la identificarea asimetric-dimetilargininei (ADMA), un inhibitor endogen al enzimelor NOS. S-a demonstrat că ADMA este asociată cu disfuncţia endotelială, mortalitatea cardiovasculară şi boala cronică de rinichi. Nivelul ADMA în plasmă poate servi ca o componentă a unui instrument de diagnostic pentru evaluarea sănătăţii cardiovasculare. Dovezile experimentale indică faptul că ADMA poate fi ţintă terapeutică.

NO este prezent în multe ţesuturi pe lângă sistemul vascular. Funcţia sa în unele dintre aceste ţesuturi este discutată în alte capitole ale acestei cărţi.

Endoteline

Celulele endoteliale produc, de asemenea, endotelina-1 (ET-1), cel mai puternic agent vasoconstrictor descoperit până acum. La mamifere au fost identificate trei endoteline strâns legate: ET-1, endotelina-2 (ET-2) şi endotelina-3 (ET-3). Toate sunt polipeptide înrudite cu sarafotoxinele, polipeptide găsite în veninurile de şarpe. Acestea conţin 21 de resturi de aminoacizi şi două legături disulfurice (Figura 11-10). Toate sunt scindate din prohormoni mai mari (endoteline mari) de către enzimele de conversie a endotelinei. Cea mai larg exprimată endotelina, ET-1, se găseşte în celulele endoteliale vasculare, celulele musculare netede vasculare, macrofage, fibroblaste, miocardiocite, neuroni cerebrali şi celule epiteliale pancreatice şi intestinale, printre altele. Alternativ, expresia ET-2 este limitată la celulele epiteliale intestinale şi la celulele ovariene, în timp ce exprimarea ET-3 este observată numai în celulele endoteliale vasculare şi celulele epiteliale intestinale.

FIGURA 11-10 Structura endotelinelor umane şi a uneia dintre sarafotoxinele veninului de şarpe. Resturile de aminoacizi care diferă de endotelina-1 sunt indicate

cu albastru. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

În ultimii câţiva ani, înţelegerea noastră despre fiziologia şi patofiziologia endotelinei (în special legate de ET-1) a crescut enorm. Au fost identificaţi doi receptori cuplaţi cu proteina G - A şi B - care mediază efectele endotelinei. Receptorul endotelinei A are cea mai mare afinitate pentru ET-1, în timp ce receptorul endotelinei B are aceeaşi afinitate pentru toate cele trei izoforme polipeptidice. Interesant este că celulele musculare netede vasculare exprimă ambii receptori de endotelină, iar activarea lor duce la vasoconstricţie. Celulele endoteliale, totuşi, exprimă doar receptorul de endotelină B, care stimulează NOS endotelial, ducând la relaxarea muşchilor netezi dependent de NO. Date recente pe animale sugerează că activarea receptorului de endotelină B în canalele colectoare duce la o creştere similară dependentă de NO a excreţiei de sodiu. Mai mult, există indicii că ET-1 poate contribui la remodelarea matricei extracelulare în bolile vasculare, cardiace şi renale, iar antagoniştii receptorilor de endotelină apar ca agenţi importanţi în tratamentul hipertensiunii pulmonare.

Hormoni circulanţi care afectează muşchiul neted vascular

Hormonii din circulaţie care au efecte generale asupra sistemului vascular includ vasoconstrictorii şi vasodilatatorii. Principalii vasoconstrictori sunt norepinefrina şi epinefrina (Capitolul 12), vasopresina (Capitolul 19) şi angiotensina II (Capitolul 21). Principalii vasodilatatori sunt peptidele intestinale vasoactive (VIP; capitolul 13), kininele şi peptidele natriuretice.

Kinins

Kininele sunt două polipeptide vasodilatatoare înrudite numite bradikinină şi lisilbradikinină (Figura 11-11). Decapeptida lisil-bradikinina poate fi convertită în nonapeptidă bradikinină prin aminopeptidază. Ambele sunt metabolizate în fragmente inactive de către carboxipeptidază kininaza I sau dipeptidilcarboxipeptidază kininaza II. Kininaza II şi enzima de conversie a angiotensinei sunt aceeaşi enzimă, astfel încât inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei pentru tratamentul hipertensiunii sau insuficienţei cardiace creşte kininele plasmatice şi tisulare.

Ly S-Arg - Pro- Pro- G ly- P he - Se r-Pro - Phe - Arg

Aminopeptidaza

Arg - Pro-Pro-G iy- Phe-Ser-Pro- Phe-Arg

stiu Iki

FIGURA 11-11 Kinine. Lizil-bradikinina (sus) poate fi convertită în bradikinină (jos) prin aminopeptidază. Peptidele sunt inactivate de kininaza I (KI) sau kininaza II (KII) la locurile indicate de săgeţile scurte. (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 24. McGraw-Hill, 2012.)

Kininele sunt formate din doi kininogeni: kininogen cu greutate moleculară mare (HMW) şi kininogen cu greutate moleculară mică (LMW). Aceste proteine precursoare de kinin sunt produse ale unei singure gene produse prin splicing alternativ. Protеazele responsabile de scindarea kininogenelor sunt kalikreinele, o familie de enzime codificate la om de trei gene situate pe cromozomul 19.

Lizil-bradikinina şi bradikinina sunt în primul rând hormoni de ţesut produşi, de exemplu, de rinichi şi de glandele secretoare activ, dar cantităţi mici se găsesc şi în sângele circulant. Acţionează asupra a doi receptori, B1 şi B2, ambii cuplati la proteinele G. Kininele cresc fluxul sanguin către glandele secretoare activ prin producerea de vasodilataţie şi, atunci când sunt injectate sistemic, sunt vasodilatatoare relativ puternice.

Hormonii natriuretici

Peptida natriuretică atrială (ANP), o polipeptidă care conţine 28 de resturi de aminoacizi, este secretată din atri atunci când miocitele atriale sunt întinse. Peptida natriuretică a creierului (BNP) a fost iniţial izolată din creierul animalelor de experiment, dar la om este secretată de miocitele ventriculare şi este cunoscută şi ca peptidă natriuretică de tip p. CNP, un al treilea tip de peptidă natriuretică, se găseşte şi la om. Aceste peptide provoacă natriureza prin cel puţin două mecanisme: (1) inhibarea directă a canalelor epiteliale de sodiu (ENaC) în canalele colectoare renale; şi (2) inhibarea eliberării de renină din celulele juxtaglomerulare renale, ceea ce duce în cele din urmă la scăderea producţiei de aldosteron. Acest lucru duce la excreţia urinară de sodiu şi apă, o reducere a volumului intravascular şi o întindere scăzută a miocitelor atriale. Peptidele natriuretice antagonizează, de asemenea, efectele presoare ale angiotensinei II şi ale altor hormoni presori prin creşterea cGMP intracelular. Toate trei au activitate vasodilatatoare, dar CNP induce în mod unic un efect mai mare asupra venelor decât arteriolele. În timp ce nivelurile circulante ale acestor peptide sunt crescute în insuficienţa cardiacă, creşterile sunt presupuse a fi un răspuns compensator la modificările dăunătoare ale supraîncărcării de volum secundare unei scăderi a debitului cardiac. Cu toate acestea, măsurarea nivelului BNP circulant este utilizată în diagnosticul diferenţial şi evaluarea insuficienţei cardiace. Deoarece toate cele trei peptide natriuretice au proprietăţi cardio şi reno-protectoare, potenţialul lor terapeutic în tratamentul insuficienţei cardiace cronice este în prezent în studiu.

Un hormon natriuretic suplimentar necaracterizat care acţionează prin inhibarea Na+-K+ adenozin trifosfatază (ATPaza) este prezent în circulaţie, dar creşte mai degrabă decât scade tensiunea arterială (vezi secţiunile de mai jos referitoare la hipertensiune arterială şi

sensibilitatea la sare). Există dovezi substanţiale că acest hormon este de fapt ouabain şi că este secretat de glandele suprarenale ca răspuns la aportul crescut de sodiu alimentar.

Controlul neuronal prin sistemul vasomotor simpatic

Tabelul 11-1 rezumă factorii care afectează calibrul arteriolelor din organism şi, prin urmare, rezistenţa periferică şi fluxul sanguin tisular. Această listă include factorii discutaţi anterior plus câteva polipeptide suplimentare care au efecte minore sau speciale. De asemenea, include controlul tensiunii arteriale de către nervii vasomotori simpatici noradrenergici şi, în unele cazuri, colinergici la arteriole. În plus faţă de aportul nervos extins la aceste vase de rezistenţă, există o inervaţie moderată a vaselor de capacitate.

TABELUL 11—1 Rezumatul factorilor care afectează calibrul arteriolelor.

Constricţie

Factori locali

Scăderea temperaturii locale

Autoreglare

Serotonina trombocitară eliberată local

Produse de celule endoteliale

Endotelina-1

Hormonii

Noradrenalina

Epinefrină (cu excepţia muşchilor scheletici şi a ficatului)

Arginina vasopresină

Angiotensina II

Inhibitor circulant de Na'-K' ATPaza

Neuropeptida Y

Controlul neuronal

Secreţie crescută a nervilor vasomotori noradrenergici

Dilatarea

Factori locali

Creşterea CO2, K*, adenozină, lactat

Scăzut 0.,

Scăderea pH-ului local

Creşterea temperaturii locale

Produse de celule endoteliale

Oxid de azot

Hormonii

Peptidă intestinală vasoactivă

CGRPo (peptidă legată de gena calcitoninei, o formă)

Substanţa P

histamina

Kinins

Peptide natriuretice (ANP, BNP, CNP)

Epinefrină în muşchii scheletici şi ficat

Controlul neuronal

Activarea fibrelor dilatatoare colinergice către muşchii scheletici

Scăderea secreţiei nervilor vasomotori noradrenergici

Descărcarea nervilor vasomotori noradrenergici determină constricţia arteriolelor inervate de nervi, iar dacă descărcarea este mai degrabă generală decât locală, se produce o creştere a tensiunii arteriale. În plus, descărcarea nervilor simpatici noradrenergici care inervează inima creşte tensiunea arterială prin creşterea forţei şi ratei contracţiei cardiace (efecte inotrope şi cronotrope), creşterea volumului şi debitul cardiac. Stimularea noradrenergică inhibă şi efectul stimulării vagale, care în mod normal încetineşte inima şi scade debitul cardiac.

Principalul control al descărcării vasomotorii este reglarea feedback-ului prin baroreceptori din porţiunile de presiune înaltă şi de joasă presiune ale sistemului circulator (Figura 11-12). Baroreceptorii sunt terminaţii nervoase sensibile la întindere situate în sinusurile carotide şi arcul aortic pe partea arterială şi în pereţii venelor mari şi atriile cardiace pe partea venoasă. Fibrele nervoase transmit impulsurile nervilor cranieni IX şi X către medula oblongata, unde fibrele se termină în nucleul tractus solitarius (Figura 11-13). Din nucleu, neuronii de ordinul doi trec în porţiunea caudală a medulului ventrolateral şi în

împrejurimi. De acolo, neuronii inhibitori de ordinul trei trec la medula ventrolaterală rostrală, locația corpurilor celulare ale neuronilor care controlează tensiunea arterială. Axonii acestor neuroni coboară în măduva spinării şi inervează corpurile celulare ale neuronilor simpatici preganglionari care reglează tensiunea arterială din coloana cenuşie intermediolaterală a măduvei spinării. Axonii neuronilor preganglionari părăsesc măduva spinării şi fac sinapse pe neuronii postganglionari din lanţul ganglionar şi ganglionii colaterali, precum şi pe celulele secretoare de catecolamine din medula suprarenală. Axonii neuronilor noradrenergici postganglionari inervează vasele de sânge şi inima. Figura 11-13 ilustrează aceste căi şi mediatorul sinaptic probabil la fiecare sinapsă din lanţ. De remarcat în special faptul că activitatea crescută a aferentelor baroreceptorilor, produsă de creşterea tensiunii arteriale, inhibă fluxul vasomotor simpatic, în timp ce o descărcare aferentă baroreceptor scăzută stimulează fluxul vasomotor simpatic. Acest lucru este determinat de legătura inhibitorie a neuronului secretor de acid y-aminobutiric dintre porţiunea caudală a medulului ventrolateral şi medulul ventrolateral rostral. În plus, o descărcare crescută a baroreceptorilor stimulează aferentele de la nucleul tractus solitarius la nucleul motor dorsal al vagului şi nucleul ambiguus. Aceasta creşte secreția vagală către inimă, încetinind ritmul cardiac şi scăzând debitul cardiac.

FIGURA 11-12 Reglarea prin feedback a tensiunii arteriale sistemice de către baroreceptori. (Redesenat, cu

permisiunea, de la Barrett KE et al, eds. Revista lui Ganong de fiziologie medicală, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

FIGURA 11-13 Căi de bază implicate în controlul medular al tensiunii arteriale. Căile eferente vagale către inimă nu sunt prezentate. Neurotransmiţătorii probabili din căi sunt indicaţi între paranteze. (ACh, acetilcolină; CVLM, IVLM şi RVLM, medula ventrolaterală caudală, intermediară şi rostrală, respectiv; GABA, acid y-aminobutiric; Glu, glutamat; IML, coloană cenuşie intermediolaterală; IX, nervul glosofaringian; NE, norepinefrină; NTS, nucleu solitar; X, tragus vactus); (Reprodus, cu permisiune, din Reis DJ et al. Rolul neuronilor adrenalinei ai medulei ventrolaterale [grupul C1] în controlul tonic şi fazic al presiunii arteriale. Clin Exp Hypertens [A]. 1984;6:221. Cu permisiunea editorului Taylor & Francis

Ltd, http://www.informaworld.com)

Există circuite auxiliare reciproce între nucleul tractus solitarius şi porţiunile mai dorsale ale trunchiului cerebral şi hipotalamus care netezesc şi ajustează răspunsul căii

baroreceptoare, dar reglarea neuronală primară a tensiunii arteriale este mediată de calea baroreceptorilor din medula oblongata.

În plus faţă de efectele directe asupra descărcării vasomotorii, calea baroreceptorilor provoacă modificări ale funcţiei endocrine care măresc valoarea homeostatică a răspunsurilor baroreceptorilor. Secreţia medulară suprarenală este crescută prin descărcarea sistemului nervos simpatic, deşi contribuţiile catecolaminelor circulante la creşterea tensiunii arteriale sunt relativ mici. O secreţie simpatică crescută creşte, de asemenea, secreţia de renină din rinichi. Creşterea rezultată a angiotensinei II circulante nu numai că acţionează direct asupra muşchilor netezi vasculari pentru a provoca constricţie, dar creşte şi secreţia de aldosteron, care la rândul său creşte retenţia de Na+, extinzând volumul intravascular. Asociat cu o secreţie vasomotorie crescută, există şi o creştere a secreţiei de hormon antidiuretic (ADH; denumit şi vasopresină) din hipofiza posterioară. ADH extinde apa totală din corp prin creşterea retenţiei de apă liberă în rinichi (acţionând prin receptorul de vasopresină V2). Deşi rolul principal al ADH este de a facilita scăderea osmolalităţii, ADH facilitează şi extinderea volumului intravascular. Deşi expansiunea de volum rezultată din ADH este relativ mică, eliberarea de ADH creşte odată cu severitatea pierderii efective de volum circulant. Mai mult, activarea receptorului de vasopresină V1 cu afinitate inferioară pe muşchiul neted vascular are ca rezultat o creştere marcată a tonusului vascular.

Funcţia baroreceptor poate fi testată la animale de experiment şi în mod judicios la om prin perfuzarea medicamentului presor fenilefrină în doze diferite şi la fiecare doză măsurând încetinirea frecvenţei cardiace prin determinarea intervalului dintre undele R (interval RR) ale ECG. Figura 11-14 oferă un exemplu de rezultate ale acestui tip de testare.

FIGURA 11-14 Scăderea ritmului cardiac mediată de baroreflex în timpul perfuziei cu fenilefrină la un subiect uman. Reţineţi că valorile pentru intervalul RR al ECG, care sunt reprezentate pe axa verticală, sunt invers proporţionale cu ritmul cardiac. (Redesenat, cu permisiune, din Kotrly K et al. Efectele anesteziei cu fentanil-diazepam-oxid de azot asupra controlului baroreflex arterial al frecvenţei cardiace la om. Br J Anaesth. 1986;58:406.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

De ce micile modificări ale diametrului arteriolelor au efecte relativ mari asupra tensiunii arteriale?

De ce viteza fluxului sanguin scade mult în capilare şi apoi creşte în vene?

Ce categorii de factori sunt implicaţi în reglarea diametrului arteriolelor?

Prin ce mecanism NO, produs de celulele endoteliale, acţionează ca un vasodilatator?

Care sunt principalele vasoconstrictoare şi vasodilatatoare hormonale?

Care este rolul baroreceptorilor în reglarea feedback-ului a porţiunilor de înaltă şi joasă presiune ale sistemului circulator?

FIZIOPAtologia TULBURĂRI VASCULARESE SELECTATE

ATEROSCLEROZA

Prevalenţă şi semnificaţie

O afecţiune care afectează arterele mari şi medii ale aproape fiecărui om, cel puţin în societăţile în care alimentele bogate în colesterol sunt abundente şi ieftine, este ateroscleroza. Această afecţiune debutează în copilărie şi, în absenţa factorilor acceleratori, se dezvoltă lent până se răspândeşte la bătrâneţe.

Cu toate acestea, este accelerată de o mare varietate de factori genetici şi de mediu (vezi discuţia ulterioară). Se caracterizează prin îngroşări fibroase localizate ale peretelui arterial asociate cu plăci infiltrate cu lipide care se pot calcifia în cele din urmă. Plăcile vechi sunt, de asemenea, predispuse la ulceraţii şi rupturi, declanşând formarea de trombi care blochează fluxul. Prin urmare, ateroscleroza duce la insuficienţă vasculară la nivelul membrelor, anomalii ale circulaţiei renale şi dilataţii (anevrisme) şi chiar ruperea aortei şi a altor artere mari. De asemenea, duce la boli comune severe şi care pun viaţa în pericol ale inimii şi creierului din cauza formării de cheaguri intravasculare la locul plăcilor.

În Statele Unite şi în majoritatea celorlalte ţări dezvoltate, s-a calculat că ateroscleroza este cauza de bază a aproximativ 50% din toate decesele. Aproape toţi pacienţii cu infarct miocardic - şi majoritatea celor cu accident vascular cerebral rezultat din tromboză cerebrală - au ateroscleroză. Incidenţa bolii cardiace ischemice şi a accidentelor vasculare cerebrale a scăzut în Statele Unite din 1963, dar ateroscleroza este încă foarte frecventă. Astfel, ateroscleroza stă la baza şi este responsabilă fundamental pentru o mare parte a problemelor clinice observate de medicii care îngrijesc pacienţii adulţi.

Patogeneza

Evenimentul iniţial în ateroscleroză este infiltrarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) în regiunea subendotelială. Endoteliul este supus stresului de forfecare, tendinţa de a fi tras sau deformat de sângele care curge. Acest lucru este cel mai marcat în punctele în care arterele se ramifică, care este şi locul în care lipidele se acumulează în cel mai mare grad.

LDL-urile sunt oxidate sau modificate în alte moduri. Astfel, LDL-urile modificate activează diverse componente ale sistemului imunitar înnăscut, inclusiv macrofage, anticorpi naturali şi proteine efectoare înnăscute, cum ar fi proteina C-reactivă şi complementul. LDL-urile modificate sunt recunoscute de o familie de receptori scavenger exprimaţi pe macrofage care cooperează cu receptorii de tip toll pentru a stimula inflamaţia şi a conduce aterogeneza. Receptorii scavenger mediază absorbţia LDL oxidată în macrofage şi formarea de celule de spumă (Figura 11-15). Celulele de spumă formează dungi grase. Striaţiile apar

în aortă în prima decadă de viaţă, în arterele coronare în a doua decadă şi în arterele cerebrale în decada a treia şi a patra.

FIGURA 11-15 Formarea unei dungi grase într-o arteră. După leziuni vasculare, monocitele se leagă de endoteliu, apoi îl traversează în spaţiul subendotelial şi devin microfage tisulare activate. Macrofagele preiau lipoproteinele oxidate cu densitate joasă (LDL), devenind celule spumoase. Celulele T eliberează citokine, care activează şi macrofagele. În plus, citokinele provoacă proliferarea celulelor musculare netede. Sub influenţa factorilor de creştere, celulele musculare netede se deplasează apoi în spaţiul subendotelial, unde produc colagen şi preiau LDL, adăugând la populaţia de celule spumoase. (Redesenat, cu permisiunea, din Hajjar DP et al. Atherosclerosis. Am Scientist. 1995;83:460.)

LDL-urile oxidate au o serie de efecte dăunătoare, inclusiv stimularea eliberării de citokine proinflamatorii (cum ar fi factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor şi interferonul de tip I) şi inhibarea producţiei de NO. Celulele musculare netede vasculare din vecinătatea celulelor spumei sunt stimulate şi se deplasează din medii în intimă, unde proliferează, depun colagen şi alte molecule ale matricei şi contribuie la cea mai mare parte a leziunii. Celulele musculare netede preiau, de asemenea, LDL oxidat şi devin celule spumoase. Lipidele se acumulează atât intracelular, cât şi extracelular.

Deşi un nivel seric crescut de LDL este un factor de risc major pentru, iar LDL oxidat este un participant esenţial la dezvoltarea plăcilor de ateroscleroză, nu toate LDL-urile circulante sunt la fel. Particulele mici şi dense de LDL sunt mai aterogene decât particulele mari de LDL. Particulele mici, dense de LDL par a fi oxidate mai rapid şi pot invada mai uşor stratul subendotelial al pereţilor arteriali. Mai mult, dovezile sugerează că nivelul particulelor mici şi dense de LDL se corelează şi cu alte anomalii metabolice aterogene.

„Supa" intercelulară din plăci conţine o varietate de substanţe care dăunează celulelor, inclusiv ozon. În plus, „încărcarea" macrofagelor cu colesterol poate fi lipotoxică pentru reticulul endoplasmatic, rezultând apoptoza macrofagelor şi necroza plăcii. Cristalele de colesterol asociate cu macrofagele necrozate stimulează în continuare inflamaţia şi conduc la recrutarea neutrofilelor. Pe măsură ce leziunile aterosclerotice îmbătrânesc, celulele T şi monocitele ale sistemului imunitar sunt atrase de ele, creând un cerc vicios de necroză şi inflamaţie.

Pe măsură ce plăcile se maturizează, peste ele se formează un capac fibros. Plăcile cu capace defecte sau rupte sunt cele mai predispuse la rupere. Leziunile singure pot distorsiona vasele până la punctul în care acestea sunt ocluzate, dar de obicei ruptura sau ulceraţia plăcilor declanşează tromboza, blocând fluxul sanguin.

S-a demonstrat că leziunile aterosclerotice au multe dintre caracteristicile unei infecţii de grad scăzut. Un număr substanţial de studii susţin o asociere a diferitelor infecţii, inclusiv Chlamydophila pneumoniae (un organism asociat de obicei cu infecţia respiratorie), cu dezvoltarea aterosclerozei. Cu toate acestea, doar C pneumoniae (şi nicio altă bacterie) a fost de fapt izolat în placa aterosclerotică. Au fost efectuate studii clinice pentru a evalua efectele antibioticelor în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare compozite, dar rezultatele au fost dezamăgitoare. Deşi aceste studii nu au stabilit încă o legătură cauzală definitivă între infecţie şi ateroscleroză, este clar că infecţiile, prin creşterea stării inflamatorii a unui organism, pot cel puţin promova ateroscleroza. O caracteristică a aterosclerozei care primeşte în prezent o atenţie considerabilă este asocierea acesteia cu o eliberare deficitară de NO şi vasodilataţie defectuoasă. După cum s-a menţionat, oxidat

LDL-urile inhibă producţia de NO. Dacă acetilcolina este infuzată prin cateter în arterele coronare normale, vasele se dilată; cu toate acestea, dacă este perfuzată atunci când este prezentă ateroscleroza, vasele se strâng. Aceasta indică faptul că secreţia endotelială de NO este defectă.

Interesant, dovezile experimentale recente indică faptul că activarea receptorului endotelial vascular pentru endotelina B stimulează atât eNOS, cât şi exercită efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. S-a speculat că semnalizarea perturbată prin intermediul acestui receptor poate fi un factor suplimentar care contribuie la patofiziologia aterosclerozei.

Relaţia cu colesterolul alimentar şi alte lipide

Transformarea unui monocit într-un macrofag care ingeră lipide implică apariţia pe suprafaţa sa a unui tip unic de receptor LDL oxidat, receptorul scavenger. Monocitele sunt stimulate să producă aceşti receptori prin acţiunea factorului de stimulare a coloniilor de macrofage secretat de celulele endoteliale şi celulele musculare netede vasculare. Când se formează complexe LDL-receptoare oxidate, acestea sunt internalizate şi receptorii se reciclează în membrană în timp ce lipidele sunt stocate.

Evident, acumularea de lipide în celulele spumoase este un eveniment cheie în progresia leziunilor aterosclerotice şi este bine stabilit că scăderea colesterolului plasmatic încetineşte progresul aterosclerozei. Figura 11-16 rezumă căile principale ale metabolismului lipidelor ingerate. Deoarece lipidele sunt relativ insolubile, ele sunt transportate ca particule speciale de lipoproteine care le cresc solubilitatea. Colesterolul alimentar şi trigliceridele sunt ambalate în chilomicronii acoperiţi cu proteine din celulele epiteliale intestinale. Sub influenţa lipoprotein lipazei, aceste particule eliberează trigliceride în depozitele de grăsime şi în muşchi, iar resturile de chilomicroni rezultate sunt preluate de ficat. De asemenea, ficatul sintetizează colesterolul şi îl împachetează cu proteine specifice pentru a forma lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL). Aceste particule de lipoproteină intră în circulaţie şi, sub influenţa lipoprotein lipazei, donează trigliceride ţesuturilor. În acest fel, ele devin lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) şi lipoproteine cu densitate joasă (LDL) bogate în colesterol. LDL-urile furnizează colesterol

țesuturilor. Ele furnizează tuturor celulelor colesterol pentru producerea membranelor celulare şi alte utilizări. De asemenea, furnizează cea mai mare parte a colesterolului care este precursorul tuturor hormonilor steroizi. După cum sa menţionat, LDL-urile oxidate sunt preluate de macrofage şi celulele musculare netede în leziunile aterosclerotice. Pe de altă parte, lipoproteinele de înaltă densitate (HDL) preiau colesterolul din celulele periferice şi îl transportă la ficat, unde este metabolizat, menţinând plasma şi colesterolul din ţesut scăzut. Din acest motiv, este denumit „colesterol bun", spre deosebire de colesterolul LDL, care este „colesterol rău". Se fac eforturi pentru a creşte nivelul HDL prin mijloace farmaceutice în tratamentul aterosclerozei.

FIGURA 11—16 Diagrama simplificată a sistemelor lipoproteice pentru transportul lipidelor la om. În sistemul exogen, chilomicronii bogaţi în trigliceride de origine alimentară sunt transformaţi în resturi de chilomicroni bogate în esteri de colesteril prin acţiunea lipoprotein lipazei. În sistemul endogen, lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL) bogate în trigliceride sunt secretate de ficat şi transformate în lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) şi apoi în lipoproteine cu densitate joasă (LDL) bogate în esteri de colesteril. Unele dintre LDL intră în spaţiul subendotelial al arterelor, sunt oxidate şi apoi sunt preluate de macrofage, care devin celule spumoase. Literele de pe chilomicroni, resturile de chilomicroni, VLDL, IDL şi LDL identifică apoproteinele primare găsite în ele. (LCAT, lecitin-colesterol aciltransferaza.)

Manifestări clinice

Deoarece ateroscleroza este o anomalie a vaselor de sânge arteriale, poate afecta aproape orice organ din organism. Plăcile aterosclerotice calcificate sunt detectate ocazional pe filmul cu raze X şi este posibilă vizualizarea angiografică a pereţilor arteriali deformaţi. În general, însă, ateroscleroza este asimptomatică până când se dezvoltă una dintre complicaţiile sale.

În arterele coronare, îngustarea aterosclerotică care reduce lumenul unei artere coronare cu peste 75% provoacă angina pectorală, durerea toracică care rezultă atunci când substanţele care produc durere se acumulează în miocard.

De obicei, durerea apare în timpul efortului şi dispare odată cu repausul, deoarece substanţele sunt spălate de sânge. Când leziunile aterosclerotice provoacă coagularea şi ocluzia unei artere coronare, miocardul furnizat de arteră moare (infarct miocardic). (Infarctul miocardic este de asemenea discutat în capitolul 10.)

În circulaţia cerebrală, blocarea arterială la locul plăcilor aterosclerotice provoacă accidente vasculare cerebrale trombotice. (Accidentele vasculare cerebrale sunt discutate în capitolul 7.) În aorta abdominală, ateroscleroza extinsă poate duce la dilatarea anevrismului şi

ruperea vasului. În vasele renale, constricţia localizată a uneia sau ambelor artere renale determină hipertensiune renovasculară (vezi discuţia ulterioară). În circulaţia la nivelul picioarelor, insuficienţa vasculară provoacă claudicaţie intermitentă (oboseală şi, de obicei, durere la mers care se ameliorează prin repaus). Dacă circulaţia unui membru este grav compromisă, pielea se poate ulcera, producând leziuni care se vindecă lent. Poate să apară şi gangrenă franca a extremităţilor. Mai rar, formarea cheagurilor şi obstrucţia pot apărea în vasele care alimentează intestinele sau alte părţi ale corpului.

Factori de risc

După cum sa menţionat, progresia aterosclerozei este accelerată de o mare varietate de factori genetici şi de mediu (factori de risc), care sunt rezumaţi în Tabelul 11-2. Evident, tratarea stărilor de accelerare care sunt tratabile şi evitarea celor care sunt evitabile ar trebui să reducă incidenţa infarctului miocardic, a accidentelor vasculare cerebrale şi a altor complicaţii ale aterosclerozei.

TABELUL 11—2 Condiţii care accelerează progresia aterosclerozei şi mecanismele responsabile.

Estrogenul creşte eliminarea colesterolului de către ficat, iar progresia aterosclerozei este mai puţin rapidă la femeile aflate în premenopauză decât la bărbaţi. În plus, dovezile epidemiologice sugerează că terapia de substituţie cu estrogeni poate proteja sistemul cardiovascular la femeile aflate în postmenopauză. Pe de altă parte, dozele mari de estrogeni cresc incidenţa cheagurilor de sânge şi chiar şi dozele mici produc o uşoară creştere a coagularii. În plus, în mai multe studii, tratamentul cu estrogeni al femeilor aflate în postmenopauză nu a reuşit să prevină al doilea atac de cord. Motivul discrepanţelor dintre datele epidemiologice şi cele experimentale este în prezent nedeterminat.

Efectul nivelurilor plasmatice crescute de homocisteină şi molecule înrudite, cum ar fi homocistină şi homocisteină tiolactonă, o afecţiune numită uneori hiperhomocistinemie, merită accentuat. Aceste creşteri sunt asociate cu ateroscleroza accelerată, iar mărimea creşterii plasmatice este corelată pozitiv cu severitatea aterosclerozei. Niveluri semnificativ crescute rezultate din mutaţiile documentate ale genelor relevante sunt rare, dar creşteri uşoare apar la 7% din populaţia generală. Mecanismul responsabil pentru deteriorarea vasculară accelerată este instabil, dar homocisteina este o sursă semnificativă de H2O2 şi alte forme reactive de oxigen, iar acest lucru poate accelera oxidarea LDL.

Homocisteina este un intermediar în sinteza metioninei. Este metabolizat de enzime dependente de vitamina B6, vitamina B12 şi acid folic. Suplimentarea dietei cu aceste vitamine reduce homocisteina plasmatică, de obicei la normal. Determinarea dacă astfel de suplimente reduc şi incidenţa aterosclerozei accelerate va necesita studii clinice prelungite şi atente, iar rezultatele unor astfel de studii până în prezent sunt neconcludente.

Dovezile sunt acum copleşitoare că scăderea nivelului de colesterol şi trigliceride plasmatice şi creşterea nivelului de HDL în plasmă încetineşte şi, în unele cazuri, inversează procesul aterosclerotic. Scăderea dorită a lipidelor poate fi realizată uneori doar cu restricţia alimentară a colesterolului şi a grăsimilor saturate şi trans, chiar dacă restricţia alimentară iniţiază o creştere compensatorie a sintezei colesterolului în organism. Când tratamentul alimentar nu este adecvat, este benefică reducerea conversiei mevalonatului în colesterol cu statine, medicamente care inhibă 3-metilglutaril coenzima hepatică A (HMG-CoA) reductaza, enzima care catalizează această reacţie. Inhibitorii HMG-CoA reductazei disponibili în prezent includ atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin şi rosuvastatin.

În ciuda rezultatelor experimentale preliminare promiţătoare care utilizează terapia genică pentru hipercolesterolemia severă la animalele cu receptori LDL defecte congenital, această abordare s-a dovedit o provocare la om, din cauza lipsei de ţintire eficientă a genelor. Dezvoltarea sistemului CRISPR/Cas9, o tehnică de editare a genelor mai precisă şi mai eficientă, este anticipată pentru a ameliora această problemă. Alte abordări biologice moleculare pentru încetinirea sau prevenirea dezvoltării aterosclerozei sunt în curs de dezvoltare.

Tratamentul antioxidant cu agenţi precum a-tocoferol, vitamina E şi 0-caroten a fost utilizat pentru a inhiba oxidarea LDL, ceea ce reduce incidenţa modificărilor aterosclerotice la animalele de experiment. Cu toate acestea, rezultatele tratamentului antioxidant la oameni au fost în general dezamăgitoare sau negative.

Bărbaţii care fumează un pachet de ţigări pe zi au o creştere cu 70% a ratei deceselor din cauza bolii cardiace ischemice în comparaţie cu nefumătorii şi există şi o creştere a femeilor. Renunţarea la fumat reduce riscul de deces şi de infarct miocardic. Efectele nocive ale fumatului includ leziuni endoteliale cauzate de hipoxia indusă de monoxid de carbon. Pot fi implicaţi şi alţi factori. Astfel, renunţarea la fumat este o modalitate majoră de a încetini progresul aterosclerozei.

Din cauza tensiunii de forfecare crescute impuse endoteliului de o tensiune arterială crescută, hipertensiunea arterială este un alt factor de risc modificabil important pentru ateroscleroză. Scăderea tensiunii arteriale are cel mai mare efect în reducerea incidenţei accidentului vascular cerebral, dar există efecte benefice şi asupra bolii cardiace ischemice. Prin metodele moderne de tratament, tensiunea arterială la persoanele cu hipertensiune arterială poate fi în general redusă la valori normale sau aproape normale, iar scăderea accidentelor vasculare cerebrale, infarctelor miocardice şi insuficienţei renale produse de un astfel de tratament este o mărturie clară a valorii reducerii sau eliminării acestui factor de risc.

La persoanele cu diabet, există atât complicaţii microvasculare, cât şi macrovasculare (vezi Tabelul 18-6). Acestea din urmă sunt legate în primul rând de ateroscleroză. Persoanele cu diabet se confruntă cu o creştere de două ori a incidenţei infarctului miocardic în comparaţie cu cei fără diabet; deficienţa circulatorie severă la nivelul picioarelor cu

gangrenă este relativ frecventă; persoanele cu diabet suferă mai multe accidente vasculare cerebrale trombotice; iar insuficienţa renală este o problemă serioasă (Capitolul 18). În timp ce hiperglicemia cronică în sine poate induce leziuni vasculare, devine din ce în ce mai evident că rezistenţa la insulină, cum apare în diabetul zaharat de tip 2, contribuie în mod semnificativ la dezvoltarea aterosclerozei. Activarea insulinei a căii PI3K/Akt duce la o expresie crescută a receptorului endotelinei B, la activarea consecventă a sintetazei de oxid nitric în celulele endoteliale şi la o creştere rezultată a vasodilataţiei locale şi la scăderea inflamaţiei locale. Rezistenţa la insulină reglează în jos calea P13K/Akt, ducând la activarea selectivă a căii p-ERK, facilitând proliferarea şi migrarea celulelor musculare netede vasculare care contribuie la dezvoltarea aterosclerozei. Important, totuşi, controlul riguros al tensiunii arteriale la persoanele cu diabet este mai eficient în reducerea complicaţiilor cardiovasculare decât este controlul riguros al glicemiei.

Obezitatea a fost mult timp apreciată ca un factor de risc independent pentru ateroscleroză. Cu toate acestea, mecanismul(ele) prin care obezitatea promovează ateroscleroza a rămas enigmatic până de curând. În ciuda supraproducţiei de adipokine derivate din adipokine care induc saţietate (de exemplu, leptina şi adiponectina) la subiecţii obezi, ele prezintă rezistenţă marcată la efectele acestor adipokine. Mai mult, obezitatea induce o inflamaţie de grad scăzut a ţesutului adipos prin producerea de citokine proinflamatorii precum TNFa şi interleukina 6, precum şi prin recrutarea celulelor inflamatorii. Pe lângă producţia sporită de adipokine, grăsimea perivasculară produce şi molecule proinflamatorii. Luate împreună, aceste constatări indică faptul că ţesutul adipos perivascular poate contribui major la ateroscleroza indusă de obezitate.

Sindromul nefrotic şi hipotiroidismul accelerează, de asemenea, progresia aterosclerozei şi sunt afecţiuni tratabile.

Deşi inflamaţia locală joacă în mod clar un rol direct în patogenia aterosclerozei, posibilitatea ca mecanismele indirecte asociate cu bolile autoimune, infecţiile (inclusiv bolile gingiilor şi infecţiile gastrice) sau expunerea la diferiţi poluanţi să contribuie la (sau chiar să iniţieze) ateroscleroza rămâne controversată.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cea mai frecventă cauză de deces în Statele Unite în rândul persoanelor cu vârsta peste 45 de ani?

Care este mecanismul ipotetic al formării plăcii aterosclerotice?

Care sunt câteva moduri în care plăcile aterosclerotice pot provoca boli cardiovasculare?

Numiţi cinci factori de risc tratabili care accelerează progresia aterosclerozei.

HIPERTENSIUNEA

Hipertensiunea arterială nu este o singură boală, ci mai degrabă un sindrom cu cauze multiple. În cele mai multe cazuri, cauza rămâne necunoscută, iar cazurile sunt grupate sub

termenul de hipertensiune arterială esenţială (Tabelul 11-3). Cu toate acestea, sunt descoperite în mod continuu mecanisme care explică hipertensiunea în noile subseturi ale categoriei fost monolitice de hipertensiune esenţială, iar procentul de cazuri din categoria esenţială continuă să scadă. Hipertensiunea esenţială este adesea numită hipertensiune primară, iar hipertensiunea în care este cunoscută cauza se numeşte hipertensiune secundară, deşi această separare pare oarecum artificială. Acest capitol discută patogeneza hipertensiunii arteriale şi complicaţiile acesteia în termeni generali şi apoi discută cauzele specifice ale subgrupurilor definite în prezent şi caracteristicile unice, dacă există, pe care fiecare le adaugă la constatările generale la pacienţii cu hipertensiune arterială.

TABELUL 11—3 Cauzele primare şi secundare ale hipertensiunii arteriale.

Primar

Hipertensiune arterială esenţială (idiopatică).

Secundar

Hipertensiune renală

Renovasculare (ateroscleroză, displazie fibromusculară)

Parenchimatoase (boală renală cronică, boală polichistică a rinichilor, uropatie obstructivă)

Hipertensiunea endocrino-metabolică

Aldosteronismul primar

Sindromul Cushing

Feocromocitom

Alte deficienţe de enzime suprarenale

(deficit de 11 p-hidroxilază, deficit de 17a-hidroxila$e,

deficit de 11-hidroxisteroid [lem dulce])

Hipertiroidismul

Hiperparatiroidism

Acromegalie

Obezitatea şi sindromul metabolic

Induse de droguri sau legate de droguri

Tratamentul cu estrogeni („hipertensiune arterială”)

Corticosteroizi exogeni, androgeni

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Consumul de cocaină, amfetamină sau alcool

Decongestionante

Suprimarea poftei de mâncare

Ciclosporină, tacrolimus

Antidepresive (unele; de exemplu, venlafaxină)

Diverse

Preeclampsie şi eclampsie

Sindromul Liddle

Coarctaţia aortei

Apneea în somn

Policitemie, eritropoietina

Creşterea presiunii intracraniene

Patogeneza

Orientările actuale ale Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale definesc tensiunea arterială normală ca o presiune sistolica mai mică de 120 mm Hg şi o presiune diastolică mai mică de 80 mm Hg. Hipertensiunea arterială este definită ca o presiune arterială mai mare de 140/90 mm Hg la adulţi la cel puţin trei vizite consecutive la cabinetul medicului. Persoanele a căror tensiune arterială este între normală şi 140/90 mm Hg sunt considerate a avea prehipertensiune arterială, iar persoanele a căror tensiune arterială se încadrează în această categorie ar trebui să-şi modifice în mod corespunzător stilul de viaţă pentru a-şi scădea tensiunea sub 120/80 mm Hg. După cum s-a menţionat (vezi Figura 11-7), presiunea sistolica creşte în mod normal de-a lungul vieţii, iar presiunea diastolică creşte până la vârsta de 50-60 de ani, dar apoi scade, astfel încât presiunea pulsului continuă să crească. În trecut, s-a pus accentul pe tratarea persoanelor cu presiune diastolică crescută. Cu toate acestea, acum se pare că, în special la persoanele în vârstă, tratarea hipertensiunii sistolice este la fel de importantă sau chiar mai mult în reducerea complicaţiilor cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale. Mai mult decât atât, unele studii indică faptul că tratamentul excesiv de agresiv (în special al hipertensiunii arteriale diastolice) poate fi asociat cu evenimente cardiace adverse (în primul rând infarcte miocardice) la pacienţii cu boală coronariană sau insuficienţă cardiacă cronică. Explicaţia pentru aceasta poate fi că, deoarece arterele coronare se umplu în timpul

diastolei, la persoanele cu boală coronariană sau insuficienţă cardiacă, perfuzia adecvată a muşchiului cardiac depinde de o tensiune arterială diastolică ceva mai mare.

Cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale este creşterea rezistenţei vasculare periferice. Cu toate acestea, deoarece tensiunea arterială este egală cu rezistenţa periferică totală cu debitul cardiac, creşterea prelungită a debitului cardiac poate provoca şi hipertensiune arterială. Acestea sunt observate, de exemplu, în hipertiroidism şi beriberi. În plus, volumul sanguin crescut determină hipertensiune arterială, în special la persoanele cu exces de mineralocorticoizi sau insuficienţă renală (vezi discuţia ulterioară); iar vascozitatea crescuta a sangelui, daca este marcata, poate creste presiunea arteriala.

Prezentare clinică

Hipertensiunea arterială în sine nu provoacă simptome. Durerile de cap, oboseala şi ameţelile sunt uneori atribuite hipertensiunii arteriale, dar simptomele nespecifice precum acestea nu sunt mai frecvente la persoanele cu hipertensiune arterială decât la controalele normotensive. În schimb, afecţiunea este descoperită în timpul screening-ului de rutină sau atunci când pacienţii solicită sfatul medicului pentru complicaţiile sale. Aceste complicaţii sunt grave şi potenţial fatale. Acestea includ infarctul miocardic, insuficienţa cardiacă, accidentele vasculare cerebrale trombotice şi hemoragice, encefalopatia hipertensivă şi insuficienţa renală (Figura 11-17). Acesta este motivul pentru care hipertensiunea arterială este numită „ucigaşul tăcut".

FIGURA 11—17 Patogenia complicaţiilor produse de hipertensiunea arterială. (LVH, hipertrofie ventriculară stângă.) (Redesenat, cu permisiunea, din Drago J et al. Hypertension. Capitolul 13 în Lilly LS et al, eds. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty, Ed. a 6-a. Wolters Kluwer, 2016.)

Rezultatele fizice sunt, de asemenea, absente în hipertensiunea precoce, iar modificările observabile sunt în general găsite doar în cazurile severe avansate. Acestea pot include retinopatie hipertensivă (adică, arteriole îngustate observate la examenul funduscopic) şi, în cazuri mai severe, hemoragii şi exsudate retiniene, împreună cu umflarea capului nervului optic (edem papile). Pomparea prelungită împotriva unei rezistenţe periferice crescute determină hipertrofie ventriculară stângă, care poate fi detectată prin ecocardiografie, şi mărirea cardiacă, care poate fi detectată la examenul fizic. Este important să ascultaţi cu stetoscopul peste rinichi, deoarece în hipertensiunea renală (vezi discuţia ulterioară), îngustarea arterelor renale poate provoca bătăi de sânge. Aceste lovituri sunt de obicei continue pe tot parcursul ciclului cardiac. S-a recomandat să se determine răspunsul tensiunii arteriale la ridicarea de la poziţia şezând la poziţia în picioare. O creştere a tensiunii arteriale în picioare apare uneori în hipertensiunea arterială esenţială, probabil

din cauza unui răspuns simpatic hiperactiv la postura erectă. Această creştere este de obicei absentă în alte forme de hipertensiune arterială.

La mulţi pacienţi cu hipertensiune arterială, afecţiunea este benignă şi progresează lent; în altele, progresează rapid. Datele actuariale indică faptul că, în medie, hipertensiunea arterială netratată reduce speranţa de viaţă cu 10-20 de ani. Ateroscleroza este accelerată, iar aceasta duce, la rândul său, la cardiopatie ischemică cu angină pectorală şi infarcte miocardice (Capitolul 10), accidente vasculare cerebrale trombotice şi hemoragii cerebrale (Capitolul 7) şi insuficienţă renală (Capitolul 16). O altă complicaţie a hipertensiunii severe este encefalopatia hipertensivă, în care există confuzie, tulburări de conştienţă şi convulsii. Această afecţiune, care necesită un tratament viguros, se datorează probabil spasmului arteriolar şi edemului cerebral.

În toate formele de hipertensiune arterială, indiferent de cauză, afecţiunea se poate accelera brusc şi poate intra în faza malignă. În hipertensiunea malignă, există necroză fibrinoidă larg răspândită a mediei cu fibroză intimală în arteriole, îngustându-le şi ducând la retinopatie severă progresivă, insuficienţă cardiacă şi insuficienţă renală. Dacă nu este tratată, hipertensiunea malignă este de obicei fatală în 1 an.

MANAGEMENT

O discuţie despre tratamentul bolii depăşeşte scopul acestei cărţi. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că în toate formele de hipertensiune arterială, tratamentul modern cu medicamente blocante 0-adrenergice, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai canalelor Ca2+ şi diuretice reduc tensiunea arterială, de obicei la niveluri normale. Deşi aceste medicamente utilizează cascade de semnalizare şi efectoare diferite, toate scad tensiunea arterială fie prin scăderea tonusului vascular arterial şi/sau prin scăderea volumului intravascular. În plus, aceste tratamente întârzie sau previn complicaţiile şi prelungesc speranţa de viaţă. Mai mult, dovezile indică faptul că scăderea agresivă a tensiunii arteriale la persoanele cu risc crescut (inclusiv la cei cu o tensiune arterială sistolica sub 140 mm Hg) are beneficii substanţiale în prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore.

In cazul hipertensiunii arteriale esentiale, aceste terapii nu sunt curative si trebuie continuate pe termen nelimitat. Din păcate, un număr semnificativ de pacienţi cu hipertensiune arterială esenţială nu realizează un control adecvat al tensiunii arteriale în ciuda tratamentului. Dovezile recente sugerează că abordările de management ar putea fi atât îmbunătăţite, cât şi simplificate dacă măsurarea reninei plasmatice ar fi adăugată la algoritmii de diagnostic actual. Pacienţii cu renină plasmatică ridicată şi normală ar fi trataţi în primul rând cu inhibitori de renină-angiotensină-aldosteron (cum ar fi inhibitorii ECA sau ARA), iar pacienţii cu renină scăzută vor fi trataţi în primul rând cu agenţi de depleţie de volum. Principiul din spatele acestei abordări constă în presupunerea că hipertensiunea apare ca o consecinţă fie a activităţii anormal de ridicate a vasoconstrictoarelor endogene, fie a unei creşteri anormale de sare totală a corpului şi a volumului sanguin ulterior extins. Deşi aceste două variabile nu sunt complet independente, măsurarea reninei poate facilita

identificarea mecanismului predominant: dacă un pacient are un nivel ridicat (sau chiar normal) de renina în faţa hipertensiunii arteriale, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) reacţionează inadecvat în faţa tensiunii arteriale crescute. Dacă renina este scăzută şi presiunea este ridicată, răspunsul RAAS este adecvat, astfel încât probabilul vinovat este volumul crescut de lichid corporal. În prima situaţie, o abordare de tratament preferată este inhibarea RAAS. În al doilea scenariu, este de preferat o terapie care scade volumul intravascular. Deşi această abordare poate fi eficientă în tratamentul pe termen lung al hipertensiunii arteriale esenţiale, dacă poate fi identificată o cauză a hipertensiunii arteriale (așa-numita hipertensiune arterială secundară), tratamentul acesteia poate duce la o vindecare. În consecinţă, este important să identificăm astfel de cazuri. De exemplu, o excepţie importantă de la algoritmul de mai sus este cazul aldosteronismului primar (secreţie autonomă excesivă de aldosteron) în care expansiunea patologică a volumului intravascular mediată de aldosteron este cauza hipertensiunii. În această boală, renina este suprimată fiziologic în mod corespunzător datorită excesului patologic de aldosteron. Tratamentul se concentrează pe îndepărtarea unei tumori suprarenale care incită secretor de aldosteron sau pe tratarea medicală a excesului de aldosteron, cel mai adesea cu un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi.

Etiologie

Coarctaţia aortei

Îngustarea congenitală a aortei are loc de obicei chiar distal de originea arterei subclaviei stângi. Rezistenţa periferică este crescută peste constricţie. Prin urmare, tensiunea arterială este crescută în braţe, cap şi piept, dar este coborâtă în picioare. Cu toate acestea, deoarece constricţia este proximală de arterele renale, secreţia de renină este crescută în majoritatea cazurilor de coarctaţie ca urmare a reducerii presiunii arteriale în arterele renale. Acest lucru tinde să crească tensiunea arterială în tot corpul. Eliminarea constricţiei prin rezecţia segmentului îngustat al aortei vindecă de obicei afecţiunea.

Sensibilitatea la sare

Deşi aportul de sare a fost recunoscut ca un factor în patofiziologia hipertensiunii, nu toată hipertensiunea este sensibilă la sare. După cum se arată în Tabelul 11-4, aproximativ 30% dintre albii cu funcţie renală normală şi tensiune arterială normală sunt sensibili la sare, comparativ cu 55% dintre albii cu hipertensiune arterială esenţială. Din motive necunoscute, un procent mult mai mare de persoane de culoare cu hipertensiune arterială sunt sensibile la sare (73%). Aceste cifre au o semnificaţie evidentă în ceea ce priveşte recomandările despre aportul de sare în hipertensiune arterială.

TABELUL 11—4 Sensibilitatea la sare la om.

Folosit, cu permisiunea, de la MH Weinberger. Date de la Luft FC et al. Sensibilitatea la sare şi rezistenţa tensiunii arteriale. Hipertensiune arterială. 1991;! 7(Supliment l):1102.

1 Scăderea medie a tensiunii arteriale cu mai mult de 10 mm Hg cu furosemid şi dietă săracă.

Trebuie subliniat faptul că cifrele tocmai citate se referă la indivizi cu funcţie renală normală şi secreţie normală (sau redusă) de hormoni mineralocorticoizi. Când funcţia renală este redusă, secreţia de mineralocorticoizi este crescută (sau efectele mineralocorticoizilor sunt sporite), există o retenţie anormală de sare şi apă, iar hipertensiunea este produsă pe această bază (vezi discuţia ulterioară).

Mecanismele genetice responsabile pentru diferenţele de sensibilitate la sare sunt încă dezbătute. O ipoteză principală presupune că hipertensiunea mediată de sare provine din disfuncţia vasculară indusă de sare care duce la creşterea rezistenţei periferice totale. Sarea poate activa trei căi care pot duce la contracţia muşchiului neted vascular: (1) sarea stimulează un subset de proteine G (G12_13) responsabile de activarea kinazei lanţului uşor de miozină, care fosforilează miozina pentru a iniţia contracţia; (2) sarea stimulează calea Rho/Rho kinazei, care inhibă fosfataza miozină a lanţului uşor pentru a preveni relaxarea muşchilor netezi; şi (3) creşterile pe termen scurt ale aportului alimentar de sare stimulează eliberarea de ouabainã endogenă (al cărei efect asupra muşchiului neted vascular este paralel cu efectele glicozidei cardiace) pentru a inhiba Na+-K+ ATPazei cu o scădere consecutivă a activităţii schimbătorului Na+-Ca+, în cele din urmă ridicând nivelurile de calciu intracelular şi crescând tonusul muşchilor netezi. Dovezile experimentale sugerează că diferenţele individuale în aceste căi de semnalizare pot contribui într-adevăr la hipertensiunea arterială legată de sare.

O a doua ipoteză propune că rinichiul persoanelor sensibile la sare nu poate excreta în mod eficient o încărcătură de sare, ceea ce duce la o creştere inadecvată a volumului intravascular şi la hipertensiune arterială rezultată. Datele de susţinere includ constatarea frecventă că transplantul de rinichi ameliorează adesea hipertensiunea arterială la pacienţii sensibili la sare. De asemenea, studiile pe animale care au definit o activare independentă de aldosteron a receptorilor mineralocorticoizi şi o activare mediată simpatic a reabsorbţiei sodiului în tubul renal distal susţin contribuţia defectelor renale în manipularea sodiului la hipertensiunea sensibilă la sare. Indiferent de mecanism însă, sensibilitatea la sare a tensiunii arteriale este un factor de risc influent de importanţă prognostică în bolile cardiovasculare.

Anomalii renale

Observaţia lui Goldblatt că constricţia arterei renale a crescut tensiunea arterială la animalele de experiment a fost urmată rapid de demonstrarea aceluiaşi eveniment la om. Cu toate acestea, a urmat dezamăgirea când s-a constatat că hipertensiunea renală rezultată din constricţia uneia sau a ambelor artere renale a reprezentat doar un procent foarte mic din cazurile de hipertensiune clinică. Îngustarea poate rezulta din ateroscleroză, supra-creşterea fibroelastică a peretelui arterei renale sau presiunea externă asupra vasului.

Constricţia iniţială scade presiunea arteriolară renală, ceea ce duce la creşterea secreţiei de renină. (Sistemul renină-angiotensină este discutat în capitolele 16 şi 21.) Cu toate acestea, în multe cazuri, un alt mecanism preia în mod cronic controlul pentru menţinerea hipertensiunii. Natura acestui alt mecanism este necunoscută.

Obstrucţia ureterală poate provoca hipertensiune arterială la animale şi probabil la oameni prin creşterea presiunii interstiţiale renale, scăzând astfel gradientul de presiune în celulele juxtaglomerulare secretoare de renină.

Glomerulonefrita acută şi cronică şi alte forme de boală renală difuză pot provoca hipertensiune arterială atunci când pierderea capacităţii de a excreta sare este suficient de gravă încât Na+ şi apa să fie reţinute şi volumul sanguin este extins.

Tulburări hormonale (capitolele 12 şi 21)

Un număr remarcabil de anomalii suprarenale provoacă hipertensiune arterială. Acestea includ în principal afecţiuni în care mineralocorticoizii sunt secretaţi în exces, dar excesul de secreţie de cortizol poate provoca şi hipertensiune arterială (deşi, prin activarea receptorului de mineralocorticoizi), la fel ca excesul de secreţie de catecolamine de către tumorile medularei suprarenale. (Aceste tulburări sunt tratate în detaliu în capitolele 12 şi 21.)

Un factor care contribuie în mod special la hipertensiunea arterială la femei este estrogenul. Secreţia de angiotensinogen din ficat este sub control endocrin şi este stimulată în mod unic de estrogeni. În consecinţă, este crescută la femeile care iau pilule contraceptive care conţin cantităţi mari de estrogeni. Când angiotensinogenul circulant este crescut, se formează mai multă angiotensină II şi tensiunea arterială creşte. Compensarea normală pentru acest răspuns este scăderea secreţiei de renină deoarece angiotensina II se alimentează direct pe celulele juxtaglomerulare pentru a reduce secreţia de renină. Cu toate acestea, la unele femei, compensarea este incompletă, iar estrogenii provoacă o creştere semnificativă a tensiunii arteriale. Unele femei cu această afecţiune au hipertensiune arterială esenţială, care este declanşată de estrogeni, dar la altele, hipertensiunea este vindecată prin oprirea tratamentului cu estrogeni.

Având în vedere faptul că retenţia de Na+ rezultată din excesul de mineralocorticoizi provoacă hipertensiune arterială, poate părea surprinzător că un hormon natriuretic este şi o cauză suspectată a hipertensiunii. ANP şi alte peptide natriuretice de origine cardiacă provoacă pierderi de sodiu în urină şi, în general, scad tensiunea arterială. Cu toate acestea, există şi o substanţă natriuretică asemănătoare digitalei în circulaţie. Sursa sa pare să fie suprarenalele, deşi s-a mai susţinut că este secretată de hipotalamus. Această substanţă, care poate fi ouabaină naturală, inhibă Na+-K+ ATPaza. Aceasta are ca rezultat o pierdere de Na+ în urină, dar o acumulare de Ca2+ în celule din cauza scăderii gradientului de Na+ pe membrana celulară. Creşterea Ca2+ intracelular face ca muşchiul neted vascular să se contracte. În consecinţă, tensiunea arterială creşte. Cu toate acestea, semnificaţia fiziologică

şi fiziopatologică a acestui hormon natriuretic rămâne nedeterminată, iar hipersecreţia sa nu poate fi considerată încă o cauză dovedită a hipertensiunii arteriale clinice.

Tulburări neurologice

Sistemul nervos joacă un rol cheie în menţinerea tensiunii arteriale la indivizii normali (vezi discuţia anterioară). Clonidina şi alte medicamente scad tensiunea arterială, acţionând asupra creierului pentru a scădea descărcarea simpatică, iar câteva dintre cele mai eficiente tratamente pentru hipertensiunea cronică acţionează periferic pentru a reduce efectul descărcării simpatice vasomotorii către vasele de sânge şi inimă. Aceste şi alte observaţii sugerează că hipertensiunea clinică ar putea fi cauzată de anomalii ale sistemului nervos central (SNC). Întreruperea intrării aferente de la baroreceptori la SNC la animalele de experiment determină creşterea tensiunii arteriale. Cu toate acestea, s-a pus accent pe variabilitatea tensiunii arteriale la astfel de animale, mai degrabă decât pe orice creştere constantă a presiunii arteriale medii. Există unele dovezi că presiunea cronică asupra medulului ventrolateral rostral (vezi Figura 11-13) cauzată de anomalii anatomice minore poate provoca hipertensiune arterială la om. Cu toate acestea, aceste dovezi sunt controversate şi până în prezent nu se poate spune că aceasta este o cauză stabilită a hipertensiunii arteriale.

Oxid de azot

O observaţie intrigantă la animalele de experiment este că administrarea de medicamente care inhibă producţia de NO creşte tensiunea arterială. În plus, există o creştere susţinută a tensiunii arteriale la şoarecii knockout, la care expresia genetică a formei endoteliale a NOS a fost perturbată. Aceste observaţii sugerează că NO are un efect cronic de scădere a tensiunii arteriale şi ridică posibilitatea ca inhibarea producţiei (sau a efectelor) de NO poate contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale la om. Corolarul acestei concluzii este că terapiile care vizează producţia vasculară de NO sau capacitatea de răspuns ar putea avea succes în tratarea hipertensiunii arteriale.

Facilitarea schimbului de Na+-H+

La aproximativ 50% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială, funcţia unui schimbător Na+-H+ omniprezent care reglează pH-ul din membranele celulare este îmbunătăţită. Dovezile indică faptul că acest lucru este asociat cu un polimorfism în genă pentru una dintre subunităţile p ale unei proteine G care facilitează funcţia proteinei G. Cu toate acestea, semnificaţia generală a acestei anomalii rămâne de stabilit.

Obezitatea

O asociere între greutatea corporală şi hipertensiune arterială este apreciată de ceva vreme. În plus, rezistenţa la insulină şi hiperlipidemia (împreună cu obezitatea) sunt mai răspândite la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială şi la rudele lor normotensive decât în populaţia generală (sau la pacienţii cu hipertensiune arterială de cauze cunoscute). Acest lucru a condus la speculaţii că rezistenţa la insulină (prin stimularea mediată de

hiperinsulinemie a sistemului nervos simpatic) contribuie la hipertensiune arterială. Cu toate acestea, dovezile experimentale sunt limitate. Este mai probabil ca hipertensiunea observată în obezitate să provină dintr-o serie de perturbări metabolice, hormonale şi umorale declanşate de acumularea de ţesut adipos visceral (şi perivascular). Creşterea ţesutului adipos fie direct (prin sinteza locală), fie indirect duce la o creştere a numărului de molecule de semnalizare (de exemplu, leptina, TNFa, VEGF, angiotensină II şi alte molecule) care declanşează o activare crescută a RAAS şi a sistemelor simpatice, disfuncţie endotelială şi retenţie de sodiu. Aceste modificări pot duce la o creştere a rezistenţei vasculare periferice şi/sau la o creştere a retenţiei de lichide, ducând la creşterea tensiunii arteriale.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi cinci constatări fizice în hipertensiunea arterială de lungă durată sau severă.

Numiţi 10 cauze cunoscute ale hipertensiunii şi un mijloc prin care fiecare ar putea fi identificată ca fiind cauza hipertensiunii la un pacient.

Care este efectul asupra tensiunii arteriale al perturbării genei pentru forma de celule endoteliale a NOS la şoareci?

ŞOC

Termenul „şoc” este folosit pentru a desemna diferite condiţii, inclusiv răspunsul la trecerea curentului electric prin corp, starea care urmează imediat după întreruperea măduvei spinării şi reacţia uluită la veştile proaste. În contextul actual, se referă la o anomalie a sistemului circulator în care există perfuzie tisulară inadecvată din cauza unui debit cardiac relativ sau absolut inadecvat. Cauzele sunt împărţite în patru grupe: şoc hipovolemic, un volum inadecvat de sânge pentru a umple sistemul vascular; şoc distributiv, vasogenic sau cu rezistenţă scăzută, o creştere a dimensiunii sistemului vascular produsă de vasodilataţie în prezenţa unui volum normal de sânge; şoc cardiogen, debit cardiac inadecvat ca urmare a anomaliilor miocardice; şi şoc obstructiv, debit cardiac inadecvat ca urmare a obstrucţiei fluxului sanguin în plămâni sau inimă. Tabelul 11-5 oferă exemple de afecţiuni sau boli care pot provoca fiecare tip de şoc.

TABELUL 11—5 Tipuri de şoc, cu exemple de afecţiuni sau boli care pot provoca fiecare tip.

Şoc hipovolemic (scăderea volumului sanguin)

hemoragie

traume

Chirurgie

Arsuri

Pierderea de lichide asociată cu vărsături sau diaree

Şoc distributiv (vasodilataţie marcată; numit şi şoc vasogenic sau şoc cu rezoluţie scăzută)

Leşin {şoc neurogen)

Anafilaxia

Sepsis (de asemenea, provoacă hipovolemie din cauza permeabilităţii capilare crescute cu pierderea de lichid în ţesuturi)

Şoc cardiogen (debit inadecvat de către o inimă bolnavă)

Infarctul miocardic

Insuficienţă cardiacă

Aritmii

Şoc obstructiv (obstrucţie a fluxului sanguin)

Pneumotorax de tensiune

Embolie pulmonară

Tumora cardiacă

tamponada pericardică

Şocul hipovolemic

Şocul hipovolemic se caracterizează prin hipotensiune arterială; un puls rapid, firav; piele rece, palidă, umedă; sete intensă; respiraţie rapidă; şi neliniște sau, alternativ, toropeală. Volumul urinei este semnificativ redus. Cu toate acestea, niciuna dintre aceste constatări nu este prezentă invariabil. Şocul hipovolemic este de obicei subîmpărţit în categorii în funcţie de cauză. Utilizarea termenilor precum „şoc hemoragic", „şoc traumatic", „şoc chirurgical" şi „şoc de arsură" este de un anumit beneficiu, deoarece, deşi există asemănări între aceste diferite forme de şoc, există caracteristici importante care sunt unice pentru fiecare.

În hipovolemic şi în alte forme de şoc, perfuzia tisulară inadecvată duce la creşterea glicolizei anaerobe, cu producerea de cantităţi mari de acid lactic. În cazurile severe, nivelul lactatului din sânge creşte de la o valoare normală de aproximativ 1 mmol/L la 9 mmol/L sau mai mult. Acidoza lactică rezultată deprimă miocardul, scade răspunsul vascular periferic la catecolamine şi poate fi suficient de severă pentru a provoca comă.

Reacţii compensatorii multiple intră în joc pentru a apăra volumul lichidului extracelular (Tabelul 11-6). Numărul mare de reacţii care au evoluat indică importanţa menţinerii volumului sanguin pentru supravieţuire.

TABELUL 11-6 Reacţii compensatorii activate de hipovolemie.

Vasoconstricţie

tahicardie

Venoconstricţie

Tahipnee -» Pompare toracică crescută

Neliniște -» Creşterea pomparii muşchilor scheletici (în unele cazuri)

Mişcarea crescută a lichidului interstiţial în capilare

Creşterea secreţiei de vasopresină

I nc rea sed se c re ie a g I u co co rticoi ds

Creşterea secreţiei de renină şi aldosteron

Creşterea secreţiei de eritropoietină

Creşterea sintezei proteinelor plasmatice

O scădere a presiunii pulsului sau a presiunii arteriale medii scade numărul de impulsuri care urcă către creier de la baroreceptorii arteriali, rezultând o descărcare vasomotorie crescută. Vasoconstricţia rezultată este generalizată, cruţând doar vasele creierului şi inimii. Vasele coronare sunt dilatate din cauza metabolismului miocardic crescut secundar unei creşteri a frecvenţei cardiace. Vasoconstricţia pielii cauzează răceala şi paloarea, iar vasoconstricţia rinichilor cauzează oprirea funcţiei renale.

Răspunsul cardiac imediat la hipovolemie este tahicardia. Cu o pierdere mai extinsă a volumului, tahicardia poate fi înlocuită cu bradicardie. Cu hipovolemie foarte severă, tahicardia reapare. Bradicardia poate fi cauzată de demascarea unui reflex depresor mediat vagal, probabil legat de limitarea pierderii de sânge.

Vasoconstricţia rinichilor reduce filtrarea glomerulară. Aceasta reduce pierderea de apă, dar ajunge la un punct în care produsele azotate ale metabolismului se acumulează în sânge (azotemie prerenală). Dacă hipotensiunea este prelungită, poate exista leziuni tubulare renale severe, ducând la leziuni renale acute.

Scăderea tensiunii arteriale şi scăderea puterii de transport a O2 a sângelui cauzată de pierderea globulelor roşii are ca rezultat stimularea chemoreceptorilor carotidieni şi aortici. Acest lucru nu numai că stimulează respiraţia, dar creşte descărcarea vasoconstrictoare. În hipovolemia severă, presiunea este atât de scăzută încât nu mai există nicio descărcare din baroreceptorii carotidieni şi aortici. Acest lucru se întâmplă atunci când tensiunea arterială medie este de aproximativ 70 mm Hg. În aceste circumstanţe, dacă descărcarea aferentă de la chemoreceptori prin sinusul carotidian şi nervii vagi este oprită, există o scădere suplimentară paradoxală a tensiunii arteriale, mai degrabă decât o creştere.

Hipovolemia determină o creştere marcată a nivelurilor circulante ale hormonilor presori angiotensină II, epinefrină, norepinefrină şi vasopresină. Secreţia de ACTH este de asemenea crescută, iar angiotensina II şi ACTH determină ambele o creştere acută a secreţiei de aldosteron. Retenţia rezultată a Na+ şi a apei ajută la re-extinderea volumului sanguin.

Forme de şoc hipovolemic

Şocul hemoragic este probabil cea mai atent studiată formă de şoc, deoarece este uşor produs la animalele de experiment. În cazul hemoragiei moderate (5-15 ml/kg greutate corporală), presiunea pulsului este redusă, dar presiunea arterială medie poate rămâne normală. Cu o hemoragie mai severă, tensiunea arterială scade întotdeauna.

După hemoragie, proteina plasmatică pierdută în sângele vărsat este înlocuită treptat de sinteza hepatică, iar concentraţia proteinelor plasmatice revine la normal în 3-4 zile. Creşterea eritropoietinei circulante creşte formarea de globule roşii, dar este nevoie de 4-8 săptămâni pentru a restabili numărul de globule roşii la normal.

Şocul traumatic se dezvoltă atunci când există leziuni severe ale muşchilor şi oaselor. Acesta este tipul de şoc văzut la victimele de luptă şi la victimele accidentelor de maşină. Sângerarea în zonele rănite este cauza principală a unui astfel de şoc. Cantitatea de sânge care poate fi pierdută într-un loc de vătămare care pare relativ minoră este remarcabilă; muşchii coapsei pot găzdui 1 L de sânge extravazat, de exemplu, cu o creştere a diametrului coapsei de numai 1 cm.

Defalcarea muşchilor scheletici este o problemă suplimentară serioasă atunci când şocul este însoţit de o zdrobire extinsă a muşchilor (sindromul de zdrobire). Când presiunea asupra ţesuturilor este eliberată şi acestea sunt din nou perfuzate cu sânge, sunt generaţi radicali liberi, care provoacă distrugerea ulterioară a ţesuturilor (leziune indusă de reperfuzie). Creşterea Ca2+ în celulele deteriorate poate atinge niveluri toxice. Cantităţi mari de K+ intră în circulaţie. Mioglobina şi alte produse din ţesutul reperfuzat se pot acumula în rinichi, unde filtrarea glomerulară este deja redusă de hipotensiune arterială, iar tubii se pot înfunda, provocând anurie.

Şocul chirurgical este rezultatul combinaţiilor, în diferite proporţii, de hemoragie externă, sângerare în ţesuturile lezate şi deshidratare.

În şoc de arsură, există o pierdere de plasmă de pe suprafeţele arsuri, iar hematocritul creşte mai degrabă decât scade, producând o hemoconcentraţie severă. În plus, există modificări metabolice complexe. Din aceste motive, precum şi uşurinţa infecţiei în zonele arse şi afectarea rinichilor, rata mortalităţii atunci când arsurile de gradul trei acoperă mai mult de 75% din corp este aproape de 100%.

Şoc distributiv

În şoc distributiv, majoritatea simptomelor şi semnelor descrise anterior sunt prezente. Cu toate acestea, vasodilataţia face ca pielea să fie mai degrabă caldă decât rece şi umedă. Şocul anafilactic este un bun exemplu de şoc distributiv. În această afecţiune, o reacţie alergică accelerată determină eliberarea unor cantităţi mari de histamină, producând o vasodilataţie marcată. Tensiunea arterială scade deoarece dimensiunea sistemului vascular depăşeşte cantitatea de sânge din acesta, chiar dacă volumul sanguin este normal.

Un al doilea tip de şoc distributiv este şocul neurogen, în care o pierdere bruscă a activităţii autonome simpatice (aşa cum se observă în leziunile capului şi măduvei spinării) are ca rezultat vasodilataţie şi acumularea de sânge în vene. Scăderea rezultată a returului venos reduce debitul cardiac şi produce frecvent leşin sau sincopă, o pierdere bruscă tranzitorie a conştienţei. O formă mai benignă şi mult mai frecventă este sincopa posturală, care apare la ridicarea dintr-o poziţie şezând sau culcat. Acest lucru este frecvent la pacienţii care iau medicamente care blochează descărcarea simpatică sau efectele acesteia asupra vaselor de sânge. Căderea în poziţie orizontală restabileşte fluxul de sânge către creier, iar conştiinţa este recâştigată. Presiunea asupra sinusului carotidian produsă, de exemplu, de un guler strâns poate provoca bradicardie şi hipotensiune arterială suficientă pentru a provoca leşin (sincopa sinusului carotidian). Leşinul cauzat de o varietate de activităţi a primit denumiri adecvate, cum ar fi sincopa de micţiune, sincopa de tuse, sincopa de deglutiţie şi sincopa de efort.

Sincopa rezultată în urma şocului neurogen este de obicei benignă. Cu toate acestea, trebuie distinsă de sincopa rezultată din alte cauze şi, prin urmare, merită investigată.

O altă formă de şoc distributiv este şocul septic. (Această afecţiune este discutată în detaliu în capitolul 4.) Acum este cea mai frecventă cauză de deces în secţiile de terapie intensivă din Statele Unite. Este o afecţiune complexă care include elemente de şoc hipovolemic rezultat din pierderea plasmei în ţesuturi („a treia distanţă") şi şoc cardiogen rezultat din toxinele care deprimă miocardul. Este asociat cu producţia excesivă de NO, iar terapia cu medicamente care elimină NO poate fi benefică.

Sindromul de şoc toxic streptococic este o formă deosebit de gravă de şoc septic în care streptococii de grup A infectează ţesuturile profunde; proteina M de pe suprafaţa acelor bacterii are efect antifagocitar. Această proteină M este de asemenea eliberată în circulaţie, unde se agregează cu fibrinogen.

Şocul cardiogen

Aproximativ 25% din episoadele sincopale sunt de origine cardiacă şi se datorează fie obstrucţiei tranzitorii a fluxului sanguin prin inimă, fie scăderilor bruşte ale debitului cardiac cauzate de diferite aritmii cardiace. În plus, leşinul este simptomul prezent la 7% dintre pacienţii cu infarct miocardic.

Socul cardiogen rezultă ori de câte ori funcţia de pompare a inimii este afectată până la punctul în care fluxul sanguin către ţesuturi nu mai este adecvat pentru a satisface cerinţele metabolice de repaus; cel mai frecvent, se datorează unui infarct extins al

ventriculului stâng. Incidența șocului la pacienții cu infarct miocardic este de aproximativ 10%, iar rata mortalității este de 60-90%.

Cu toate acestea, șocul cardiogen poate fi cauzat și de alte boli (de exemplu, insuficiență cardiacă, aritmii) care compromit grav funcția ventriculară normală. Simptomele sunt cele ale șocului hipovolemic plus congestia plămânilor și viscerelor rezultate din incapacitatea inimii de a elimina tot sângele venos returnat la ea. În consecință, afecțiunea este uneori numită „șoc congestionat".

Șocul obstructiv

Imaginea șocului congestionat este văzută și în șocul obstructiv. Cauzele includ embolia pulmonară masivă, pneumotoraxul tensionat cu îndoirea venelor mari și sângerarea în pericard cu presiune externă asupra inimii (tamponada cardiacă). În ultimele două condiții, este necesară o intervenție chirurgicală promptă pentru a preveni moartea. Pulsus paradoxus apare în tamponada cardiacă. În mod normal, tensiunea arterială scade cu aproximativ 5 mm Hg în timpul inspirației. În pulsus paradoxus, acest răspuns este exagerat, iar tensiunea arterială scade cu 10 mm Hg sau mai mult ca urmare a creșterii presiunii lichidului în sacul pericardic de pe suprafața externă a inimii. Cu toate acestea, pulsus paradoxus apare și cu respirație grea în astmul sever, emfizemul și obstrucția căilor aeriene superioare.

Șoc refractar

Unii pacienți cu hipovolemie sau șoc septic mor la scurt timp după apariția afecțiunii, în timp ce alții se recuperează ca mecanisme compensatorii restabilind treptat circulația la normal. Într-un grup intermediar de pacienți, șocul persistă ore întregi și progresează treptat. În cele din urmă ajunge într-o stare în care nu mai există niciun răspuns la medicamentele vasopresoare și în care, chiar dacă volumul sanguin revine la normal, debitul cardiac rămâne deprimat. Această afecțiune, cunoscută cândva ca șoc ireversibil, este acum cunoscută ca șoc refractar. Pacienții mor adesea în ciuda tratamentului viguros; cu toate acestea, din ce în ce mai mulți sunt acum salvati pe măsură ce înțelegerea noastră a mecanismelor fiziopatologice a crescut și tratamentul s-a îmbunătățit. Prin urmare, „șoc refractar" pare a fi un termen mai potrivit decât „șoc ireversibil".

Diverși factori par să facă șocul refractar. Sfincterii precapilari sunt constrânși timp de câteva ore, dar apoi se relaxează, în timp ce venulele postcapilare rămân constrânse. Prin urmare, sângele curge în capilare și rămâne acolo. Diverse mecanisme de feedback pozitiv contribuie la starea refractară. De exemplu, ischemia cerebrală deprimă descărcarea vasomotorie și cardiacă, determinând scăderea tensiunii arteriale și agravând șocul. Aceasta, la rândul său, determină o reducere suplimentară a fluxului sanguin cerebral. În plus, fluxul sanguin miocardic este redus în șoc sever. Insuficiența miocardică face ca acțiunea de pompare a inimii să fie mai puțin eficientă și, în consecință, agravează șocul și scade și mai mult fluxul sanguin miocardic.

O complicaţie a şocului care are o rată de mortalitate foarte mare este afectarea pulmonară cu producerea sindromului de detresă respiratorie acută. Cauza pare să fie deteriorarea celulelor endoteliale capilare şi deteriorarea celulelor epiteliale alveolare cu eliberarea de citokine (Capitolul 9).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele patru forme fiziopatologice majore de şoc?

Numiţi trei consecinţe fiziopatologice ale acidozei lactice în şoc.

Descrieţi cinci forme specifice de şoc hipovolemic.

Numiţi trei forme specifice de şoc distributiv şi deosebiţi-le de şocul hipovolemic.

Numiţi trei factori care tind să facă şocul refractar.

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 769-70 pentru răspunsuri)

CAZUL 63

O femeie de 65 de ani se prezintă la clinică pentru a stabili îngrijiri. Istoricul ei medical din trecut este remarcabil pentru diabet de tip 2 şi hipertensiune arterială. Are o istorie de fumat de 45 de ani. Cu câteva săptămâni în urmă, îşi scotea cu lopata aleea când a fost nevoită să se oprească din cauza constricţiei în piept. Nu face exerciţii fizice regulate, deoarece gambele ei devin foarte dureroase după ce a mers un bloc.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care este patogeneza acestei afecţiuni?

Care sunt factorii de risc ai acestui pacient şi cum contribuie aceştia la dezvoltarea aterosclerozei?

CAZUL 64

Un bărbat de culoare în vârstă de 56 de ani se prezintă la clinică pentru un examen fizic de rutină. Nu a mai văzut un medic de 10 ani. La sosire, se observă că are o tensiune arterială de 160/90 mm Hg.

Întrebări

Omul acesta are hipertensiune? De ce sau de ce nu?

Ce constatări fizice ar putea fi prezente dacă a avut hipertensiune arterială de lungă durată?

Care sunt unele dintre complicaţiile importante ale hipertensiunii arteriale?

Care sunt unele cauze ale hipertensiunii arteriale?

CAZUL 65

O tânără este adusă la Urgenţe cu ambulanţa, după un accident grav de maşină. Ea este inconştientă. Tensiunea ei este de 64/40 mm Hg, iar ritmul cardiac este de 150 bpm. Este intubată şi ventilată manual. Nu există dovezi de traumatism cranian. Pupilele au 2 mm şi sunt reactive. Ea se retrage la durere. Examenul cardiac nu evidenţiază murmur, galop sau frecări. Plămânii sunt limpezi la auscultare. Abdomenul este tensionat, cu zgomote intestinale scăzute. Extremităţile sunt reci şi umede, cu pulsuri firide. În ciuda reanimarii agresive cu sânge şi lichide, pacientul moare.

Întrebări

Care sunt cele patru cauze fiziopatologice majore ale şocului? Care a fost probabil la acest pacient?

Ce mecanism patogenetic explică lipsa de răspuns a acestui pacient? Pentru extremităţile reci şi palide?

Ce forme de şoc hipovolemic ar fi putut fi prezente la acest pacient? De ce?

REFERINȚE

General

Madonna R şi colab. Căi şi medicamente în hipertensiunea arterială pulmonară - concentrează-te pe rolul antagoniştilor receptorilor de endotelină. Medicamente cardiovasc Ther. 2015;29(5):469-79. [PMID: 26145170]

Nemeth B şi colab. Problema intervalului de referinţă asimetric al dimetilargininei plasmatice - o revizuire sistematică şi meta-analiză. PLoS One. 11 mai 2017;12(5):e0177493. [PMID: 28494019]

Thomas H şi colab. Importanţa pericitelor în vindecare: răni şi alte patologii. Int J Mol Sci. 2017 iunie;18(6):1129. [PMID: 28538706]

Ateroscleroza

Boudoulas KD şi colab. Ateroscleroza coronariană: baze patofiziologice pentru diagnostic şi management. Prog

Cardiovasc Dis. 2016 mai-iunie;58(6):676-92. [PMID: 27091673]

Dahal U şi colab. O dezbatere neregulată despre rolul potenţial al infecţiei în patogenia aterosclerozei. J Clin Med Res. 2017 iulie;9(7):547-54. [PMID: 28611853]

Engin A. Disfuncţia endotelială în obezitate. Adv Exp Med Biol. 2017;960:345-79. [PMID: 28585207]

Feingold KR et al, eds. Efectul inflamaţiei şi infecţiei asupra lipidelor şi lipoproteinelor. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; iunie 2015 [PMID: 26561701] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/

Huang Cao ZF şi colab. Rolul ţesutului adipos perivascular în fiziologia şi patologia vasculară. Hipertensiune arterială. 2017 mai;69(5):770-7. [PMID: 28320849]

Janus A şi colab. Rezistenţa la insulină şi disfuncţia endotelială constituie o ţintă terapeutică comună în tulburările cardiometabolice. Mediatori Inflamm. 2016;2016:3634948. [PMID: 27413253]

Low Wang CC şi colab. Actualizare clinică: boli cardiovasculare în diabetul zaharat: boală cardiovasculară aterosclerotică şi insuficienţă cardiacă în diabetul zaharat de tip 2 - mecanisme, management şi consideraţii clinice. Circulaţie. 14 iunie 2016;133(24):2459-502. [PMID: 27297342]

Ruscica M et al. Traducerea biologiei adipokinelor în ateroscleroză şi boli cardiovasculare: lacune şi întrebări deschise. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 mai;27(5):379-95. [PMID: 28237179]

Savic N şi colab. Progrese în editarea terapeutică a genomului CRISPR/Cas9. Transl Res. 2016 februarie;168:15-21. [PMID: 26470680]

Hipertensiune arterială

Ettehad D şi colab. Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare şi a decesului: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-67. [PMID: 26724178]

Finantator JW. Aldosteron şi receptori mineralocorticoizi — fiziologie şi fiziopatologie. Int J Mol Sci. 11 mai 2017;18(5):1032. [PMID: 28492512]

Furberg CD şi colab. Hipertensiunea arterială tratată fără succes: o problemă majoră de sănătate publică cu o potenţială soluţie. Sunt J hipertens. 1 septembrie 2017;30(9):857-60. [PMID: 28482060]

Sala JE. Disfuncţia renală, mai degrabă decât disfuncţia vasculară nonrenală, mediază hipertensiunea indusă de sare. Circulaţie. 2016 Mar 1;133(9):894-906. [PMID: 26927007]

Hwang AY şi colab. Hipertensiunea arterială rezistentă: mecanisme şi tratament. Curr Hypertens Rep. 2017 Jul;19(7):56. [PMID: 28597403]

Kurtz TW şi colab. O ipoteză alternativă la opinia larg răspândită că excreţia renală a sodiului reprezintă rezistenţa la hipertensiunea indusă de sare. Rinichi Int. 2016 noiembrie;90(5):965-73. [PMID: 27546606]

Kusche-Vihrog K şi colab. Sarea controlează fenotipul endotelial şi vascular. Pflugers Arch. 2015 Mar;467(3):499-512. [PMID: 25420527]

Seravalle G şi colab. Obezitate şi hipertensiune arterială. Pharmacol Res. 2017 19 mai;122:1-7. [PMID: 28532816]

Stowasser M. Actualizare în aldosteronismul primar. J Clin Endocrinol Metab. 2015 ian;100(1):1-10. [PMID: 25365316]

Xie X şi colab. Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale asupra rezultatelor cardiovasculare şi renale: revizuire sistematică actualizată şi meta-analiză. Lancet. 2016 30 ian;387(10017):435-43. [PMID: 26559744]

Şoc

Furer A şi colab. Hemodinamica şocului cardiogen. Interv Cardiol Clin. 2017 iulie;6(3):359-71. [PMID: 28600090]

Gotts JE şi colab. Sepsis: fiziopatologie şi management clinic. BMJ. 23 mai 2016;353:i1585. [PMID:

27217054]

Lord JM şi colab. Răspunsul imun sistemic la traumă: o privire de ansamblu asupra fiziopatologiei şi tratamentului. Lancet. 2014 Oct 18;384(9952):1455-65. [PMID: 25390327]

Mohsenin V. Evaluarea preîncărcării şi a răspunsului la fluid în unitatea de terapie intensivă. Cât de buni suntem? J Crit Care. 2015 iunie;30(3):567-73. [PMID: 25682347]

Reyentovich A şi colab. Managementul şocului cardiogen refractar. Nat Rev Cardiol. 2016 Aug;13(8):481- 92. [PMID: 27356877]

Singer M şi colab. A treia definiţie internaţională de consens pentru sepsis şi şoc septic (Sepsis-3). 2. JAMA. 23 februarie 2016;315(8):801-10. [PMID: 26903338]

Vincent JL şi colab. Tratamentul optim al şocului distributiv dependent de vasopresor. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 ian;15(1):5-10. [PMID: 27774825]

CAPITOL

12

Tulburări ale medulei suprarenale

Lauren Fishbein, MD, PhD, şi Tobias Else, MD

Medula suprarenală secretă catecolamine (epinefrină, norepinefrină, dopamină). Catecolaminele ajută la pregătirea organismului pentru a face faţă situaţiilor de urgenţă. Tulburarea majoră a medulei suprarenale este feocromocitomul, un neoplasm caracterizat prin secreţie excesivă de catecolamine.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE ALE MEDULEI SUPRRENALEI

ANATOMIE

Medula suprarenală este porţiunea centrală brun-roşcată a glandei suprarenale. Ţesutul medular accesoriu este uneori localizat în retroperitoneu lângă ganglionii simpatici sau de-a lungul aortei abdominale (paraganglioni) (Figura 12-1).

FIGURA 12-1 Distribuţia anatomică a ţesutului cromafin extrasuprarenal la nou-născut. (Redesenat, cu

permisiunea, de la Coupland R. The Natural History of the Chromaffin Cell. Longman, Green, 1965.)

HISTOLOGIE

Medula suprarenală este formată din celule poliedrice dispuse în cordoane sau aglomerări. Din punct de vedere embriologic, celulele medulare suprarenale derivă din celulele crestei neurale. Celulele medulare sunt inervate de fibre nervoase preganglionare colinergice care ajung la glanda prin nervii splanhnici. Medula suprarenală poate fi privită ca un ganglion simpatic specializat, în care fibrele nervoase simpatice preganglionare (folosind acetilcolina ca neurotransmiţător) iau contact direct cu celulele postganglionare, care secretă catecolamine (în principal epinefrină) direct în circulaţie. Această relaţie este analogă cu ceilalţi ganglioni simpatici, care conectează fibrele nervoase simpatice colinergice preganglionare cu fibrele postganglionare folosind catecolamine (în principal norepinefrina) ca neurotransmiţători. Celulele parenchimatoase medulare se acumulează şi stochează produsele lor hormonale în granule secretoare proeminente, dense, cu diametrul de 150-350 nm. Histologic, aceste celule şi granule au o afinitate mare pentru sărurile de crom (reacţie cromafină) şi astfel sunt numite celule cromafine şi conţin granule cromafine. Granulele conţin catecolaminele epinefrină şi norepinefrină. Din punct de vedere morfologic, se pot distinge două tipuri de celule medulare: celulele secretoare de epinefrină, care au granule mai mari, mai puţin dense, şi celulele secretoare de norepinefrină, care au granule mai mici, foarte dense. Celulele separate care secretă dopamină nu au fost identificate. Nouăzeci la sută din celulele medulare sunt de tip secretor de epinefrină, iar 10% sunt de tip secretor de norepinefrină.

FIZIOLOGIE

Catecolaminele ajută la reglarea metabolismului, a contractilităţii cardiace şi a muşchiului neted şi a neurotransmisiei.

Formarea, secreţia şi metabolizarea catecolaminelor

Medula suprarenală secretă trei catecolamine: epinefrină, norepinefrină şi dopamină. Secretia are loc dupa eliberarea de acetilcolina din neuronii preganglionari care inerveaza celulele medulare. Figura 12-2 ilustrează principalele căi de biosinteză şi intermediarii hormonali pentru catecolamine. La om, cea mai mare parte (80%) din producţia de catecolamine din medula suprarenală este epinefrina. Această predominanţă a epinefrinei apare deoarece enzima feniletanolamină N-metiltransferaza (PMNT), care transformă norepinefrina în epinefrină, este reglată în sus de cortizol, care se găseşte în concentraţie mare local din cortexul suprarenal înconjurător. Noradrenalina se găseşte în principal în celulele paragangliale asociate cu sistemul nervos simpatic şi în sistemul nervos central, unde funcţionează ca un neurotransmiţător major.

TYR

Tir-hidroxilaza

nhch3

FIGURA 12—2 Biosinteza şi catabolismul catecolaminelor. Catecolaminele sunt sintetizate din tirozină (TYR). Enzima catecol-O-metiltransferaza (COMT) generează metanefrină (MN) din epinefrină (E) şi normetanefrina (NM) din norepinefrină (NE). COMT este activ constitutiv în feocromocitoame şi paraganglioame, iar eliberarea acestor substanţe este mai degrabă constantă decât episodică. (3MT, 3-metoxitiramină; AADC, L-aminoacid aromatic decarboxilază; DA, dopamină; DBH, dopamină beta-hidroxilază; DOPAC, acid dihidroxifenilacetic; HVA, acid homovanilic; MAO, monoaminoxidază; PNMT, feniletanolamină A-metiltransferaza acidului A-metiltransferaza);

Aproximativ 70% din epinefrină şi norepinefrină şi 95% din dopamina găsită în plasmă sunt conjugate cu sulfat şi sunt inactive. În decubit dorsal, nivelul plasmatic normal de epinefrină liberă este de aproximativ 30 pg/mL (0,16 nmol/L); există o creştere de 50-100% la starea în picioare. Nivelul plasmatic normal de norepinefrină liberă este de aproximativ 300 pg/mL (1,8 nmol/L), iar nivelul plasmatic de dopamină liberă este de aproximativ 35 pg/mL (0,23 nmol/L).

Majoritatea metabolismului catecolaminelor are loc în aceleaşi celule în care sunt sintetizate, în principal din cauza scurgerii catecolaminelor din depozitele veziculare în

citoplasmă. Aceste depozite veziculare există într-un echilibru dinamic, cu scurgeri pasive spre exterior contrabalansate de un transport activ către interior controlat de transportori de monoamine veziculare. De obicei, enzima catecol-O-metiltransferaza (COMT) metilează norepinefrina şi epinefrina pentru a forma normetanefrine şi, respectiv, metanefrină. Acestea sunt apoi dezaminate de monoaminoxidază.

În neuronii catecolaminergici, prezenţa monoaminoxidazei în citoplasmă duce la formarea de catecolaldehide reactive. Producerea acestor aldehide toxice depinde de dinamica schimbului veziculo-axoplasmatic de monoamine şi de o conversie catalizată de enzime în acizi sau alcooli netoxici. În nervii simpatici, aldehida produsă din norepinefrină este transformată în 3,4-dihidroxifenilglicol. O-metilarea extraneuronală ulterioară duce la producerea de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, iar oxidarea acestuia în ficat, catalizată de alcool şi aldehid dehidrogenaze, duce la formarea acidului vanililmandelic (VMA). În comparaţie cu deaminarea intraneuronală, O-metilarea extraneuronală a norepinefrinei şi adrenalinei reprezintă o cale minoră de metabolism.

Cea mai mare sursă de epinefrină este medula suprarenală. În circulaţie, catecolaminele au un timp de înjumătăţire scurt de aproximativ 2 minute. În mod normal, sunt excretate doar cantităţi foarte mici de epinefrină liberă (aproximativ 6 pg/zi) şi norepinefrină (aproximativ 30 pg/zi), dar aproximativ 700 pg de VMA sunt excretate zilnic.

Reglarea secreţiei de catecolamine

Stimulii fiziologici afecteaza secretia medulara prin sistemul nervos. Celulele medulare secretă catecolamine după eliberarea de acetilcolină din neuronii preganglionari care le inervează. Secreţia de catecolamine este scăzută în starea bazală şi este redusă şi mai mult în timpul somnului. Situaţiile de urgenţă determină o creştere a secreţiei suprarenale de catecolamină ca parte a unei secreţii simpatice generalizate care serveşte la pregătirea individului pentru stres (răspuns „luptă sau fugă"). Stresul fiziologic, cum ar fi stresul psihologic, fizic (de exemplu, mecanic, termic), metabolic (de exemplu, hipoglicemie, exerciţii fizice) sau patologic (de exemplu, apnee obstructivă în somn) duce la secreţia de catecolamine.

Mecanismul de acţiune al catecolaminelor

Efectele epinefrinei şi norepinefrinei sunt mediate de acţiunile lor asupra a două clase de receptori: receptorii a- şi p-adrenergici (Tabelul 12-1). Receptorii alfa sunt subdivizaţi în receptori a1 şi a2, iar receptorii p sunt subdivizaţi în receptori p1, p2 şi p3. Receptorii alfa1 mediază contracţia muşchilor netezi în vasele de sânge şi tractul genito-urinar (GU) şi măresc glicogenoliza. Receptorii alfa2 mediază relaxarea muşchilor netezi în tractul gastrointestinal (GI) şi vasoconstricţia unor vase de sânge. Receptorii alfa2 scad, de asemenea, secreţia de insulină. Receptorii beta1 mediază o rată şi o forţă crescută a contracţiei miocardice şi stimulează lipoliza şi eliberarea de renină. Receptorii beta2 mediază relaxarea muşchilor netezi în bronhii, vasele de sânge, tractul GU şi tractul GI şi

cresc gluconeogeneza hepatică şi glicogenoliza, glicogenoliza musculară şi eliberarea de insulină şi glucagon.

TABELUL 12-1 Efectele fiziologice ale catecolaminelor asupra receptorilor adrenergici ai ţesuturilor selectate.

Modificat şi reprodus, cu permisiune, din Fitzgerald P. Medula suprarenală şi paraganglia. În: Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.

Semnalizarea post-receptor intracelulară este diferită pentru fiecare subclasă de receptor adrenergic. Stimularea receptorilor a1-adrenergici are ca rezultat o creştere a concentraţiilor intracelulare de Ca2+. În primul rând, fosfolipaza C este activată de proteina stimulatoare de legare a nucleotidelor de guanină, Gs. Fosfolipaza C hidrolizează fosfolipidul legat de membrană, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat, pentru a genera doi mesageri secundi: diacilglicerol şi inozitol-1,4,5-trifosfat. Diacilglicerolul activează la rândul său protein kinaza C, care fosforilează diferite substraturi celulare. Inozitol-1,4,5-trifosfat stimulează eliberarea de Ca2+ intracelular, care apoi iniţiază diferite răspunsuri celulare.

Activarea receptorilor a2-adrenergici are ca rezultat o scădere a 3',5'-monofosfatului intracelular de adenozină ciclică (cAMP). Mecanismul implică interacţiunea receptorului cu o proteină G inhibitoare, Gb conducând la inhibarea enzimei adenilil ciclază şi, prin urmare, la o scădere a cAMP. Scăderea nivelului de cAMP conduce la o scădere a activităţii proteinei kinazei A dependente de cAMP. Proteina Gj stimulează, de asemenea, canalele K+ şi inhibă canalele Ca2+ sensibile la voltaj.

Pe de altă parte, receptorii p-adrenergici stimulează adenilil ciclaza prin medierea Gs. Activarea receptorilor p-adrenergici duce astfel la o creştere a cAMP, la activarea proteinei kinazei A dependente de cAMP şi la fosforilarea consecventă a diferitelor proteine celulare. De asemenea, proteina Gs poate activa direct canalele de Ca2+ sensibile la voltaj din membrana plasmatică a muşchiului cardiac şi scheletic.

Receptorii a1- şi p1-adrenergici se găsesc în general în organe şi ţesuturi (de exemplu, inimă şi intestin) puternic inervate de - şi situate astfel încât să fie uşor activate prin stimularea - nervilor simpatici. Receptorii a1- şi p1-adrenergici sunt stimulaţi de preferinţă de norepinefrină, în special cea eliberată de terminaţiile nervoase. Spre deosebire de aceasta, receptorii a2- şi p2-adrenergici sunt în general situaţi în locuri post-joncţionale în organe şi ţesuturi (de exemplu, muşchii scheletici uterin şi bronşici) îndepărtate de locurile de eliberare a norepinefrinei. Receptorii a2- şi p2-adrenergici sunt stimulaţi de preferinţă de catecolaminele circulante, în special epinefrina.

Diferenţele în distribuţia tisulară, accesibilitatea de către fibrele nervoase, preferinţele pentru epinefrină faţă de norepinefrină şi diferenţele în semnalizarea post-receptor sunt

astfel responsabile pentru efectele diverse ale catecolaminelor într-o manieră specifică organelor şi celulelor.

Efectele catecolaminelor Catecolaminele au fost denumite hormoni de luptă sau de zbor deoarece efectele lor asupra inimii, vaselor de sânge, muşchilor netezi şi metabolismului ajută organismele să răspundă la stres. Tabelul 12-1 prezintă principalele efecte fiziologice ale catecolaminelor.

În circulaţia periferică, norepinefrina produce vasoconstricţie în majoritatea organelor (prin receptorii a1). Epinefrina produce vasodilataţie prin receptorii p2 din muşchiul scheletic şi ficat şi vasoconstricţie în altă parte. Primul îl depăşeşte de obicei pe cel din urmă şi, din acest motiv, epinefrina scade de obicei rezistenţa periferică totală.

Noradrenalina determină creşterea tensiunii arteriale atât sistolice, cât şi diastolice. Creşterea tensiunii arteriale stimulează baroreceptorii carotidieni şi aortici, rezultând bradicardie reflexă şi scăderea debitului cardiac. Epinefrina determină o creştere a presiunii pulsului, dar nu stimulează baroreceptorii în acelaşi grad, astfel încât pulsul creşte şi debitul cardiac creşte. Prin urmare, feocromocitoamele şi alte tumori ale medulei suprarenale, care secretă de obicei norepinefrină, duc la vasoconstricţie şi la creşterea tensiunii arteriale.

Efectele catecolaminelor asupra metabolismului includ efecte asupra glicogenolizei, lipolizei şi secreţiei de insulină, mediate atât de receptorii adrenergici a- cât şi p-. Aceste efecte metabolice rezultă în principal din acţiunea epinefrinei asupra a patru ţesuturi ţintă: ficat, muşchi, pancreas şi ţesut adipos (vezi Tabelul 12-1). Rezultatul este o creştere a nivelului de glucoză circulantă şi a acizilor graşi liberi. Nivelurile crescute ale acestor două substanţe ajută la asigurarea unei aprovizionări adecvate cu combustibil metabolic sistemului nervos şi muşchilor în timpul stresului fiziologic.

Cantitatea de epinefrină şi norepinefrină plasmatică circulantă necesară pentru a produce aceste diferite efecte fiziologice şi metabolice a fost determinată prin infuzarea de catecolamine la subiecţii care se odihnesc. Pentru norepinefrină, pragul pentru efectele cardiovasculare şi metabolice este un nivel plasmatic de aproximativ 1500 pg/mL, sau de aproximativ cinci ori nivelul bazal. La indivizii normali, nivelul plasmatic de norepinefrină depăşeşte rar acest prag. Cu toate acestea, pentru epinefrină, pragul pentru tahicardie apare la un nivel plasmatic de aproximativ 50 pg/mL, sau aproximativ de două ori nivelul bazal. Pragul de creştere a tensiunii arteriale sistolice şi a lipolizei este de aproximativ 75 pg/mL de epinefrină; pentru creşterea glucozei şi a lactatului, aproximativ 150 pg/mL; iar pentru creşterea secreţiei de insulină, aproximativ 40 pg/mL. La persoanele sănătoase, nivelurile plasmatice de epinefrină depăşesc adesea aceste praguri.

Efectul fiziologic al dopaminei circulante este necunoscut. În mod central, dopamina acţionează pentru a inhiba secreţia de prolactină. Periferic, în doze mici, dopamina injectată produce vasodilataţie renală, probabil prin legarea de un receptor dopaminergic specific. În doze moderate, produce şi vasodilataţie a circulaţiei mezenterice şi coronare şi vasoconstricţie periferică. Are un efect inotrop pozitiv asupra inimii, mediat de acţiunea

asupra receptorilor p1-adrenergici. Dozele moderate până la mari de dopamină cresc tensiunea arterială sistolică fără a afecta presiunea diastolică.

Prezentare generală a tulburărilor medulare suprarenale

Feocromocitomul este o tumoră neobişnuită a ţesutului medular suprarenal care determină producţia de cantităţi excesive de catecolamine. Pacienţii prezintă de obicei hipertensiune arterială susţinută sau episodică sau cu un sindrom caracterizat prin palpitaţii episodice, tahicardie, dureri în piept, cefalee, anxietate, paloare, transpiraţie excesivă şi hiperglicemie. Feocromocitoamele pot fi de obicei vindecate dacă sunt diagnosticate şi tratate corespunzător. Feocromocitoamele sunt strâns legate de paraganglioame, care uneori sunt denumite feocromocitoame extra-suprarenale. Paraganglioamele apar din paraganglioni, care sunt conglomerate celulare care se găsesc în imediata apropiere a ganglionilor simpatici şi parasimpatici. Cele mai multe paraganglioame parasimpatice se găsesc în zona capului şi gâtului (de exemplu, corpul carotidian, nervul vagal) şi adesea nu secretă catecolamine. Cele mai multe paraganglioame simpatice apar în abdomen şi adesea secretă norepinefrină.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este originea embriologică a celulelor medularei suprarenale?

Ce fibre nervoase inervează medula suprarenală?

Ce catecolamine sunt secretate de medula suprarenală umană? Dintre acestea, care este produsul major?

Care sunt stimulii fiziologici majori ai secreţiei de catecola-mine?

Care sunt subtipurile şi distribuţia receptorilor de catecola-mine?

Ce procese fiziologice controlează fiecare subtip de receptor de pisică-ecolamină şi cum provoacă catecolaminele fiecare dintre aceste procese fiziologice?

FIZIOLOGIA SELECTATELOR

TULBURĂRI ALE MEDULUI SUPRRENALEI

Feocromocitoamele sunt principala entitate patologică a medulei suprarenale. Alte tumori ale medulei suprarenale sau precursorii săi embrionari includ neuroblastoamele şi ganglioneuroamele. Neuroblastoamele sunt una dintre cele mai frecvente tumori ale copilăriei timpurii. Ca răspuns la terapie (sau chiar spontan), neuroblastoamele se pot diferenţia în ganglioneuroame. Ambele tumori secretă catecolamine, dar simptomele datorate excesului de catecolamine sunt de obicei absente deoarece nivelurile de catecolamine nu ajung la cele observate la feocromocitoame. Absenţa medularei

suprarenale (de exemplu, după adrenalectomia bilaterală) este de obicei bine tolerată, deşi uneori pot fi observate simptome precum hipotensiunea ortostatică.

FEOCROMOCITOM ŞI PARAGANGLIOM

Feocromocitoamele sunt neoplasme ale celulelor cromafine ale medulei suprarenale sau ale celulelor paragangliale ale situsurilor extramedulare (şi, prin urmare, denumite paraganglioame). Aceste tumori secretă cantităţi excesive de epinefrină, norepinefrină sau ambele; dopamina este rar secretată. Cele mai multe feocromocitoame şi paraganglioame secretă norepinefrină şi provoacă hipertensiune arterială susţinută sau episodică. Tumorile care secretă epinefrină provoacă hipertensiune arterială mai rar; mai frecvent, produc hiperglicemie episodică, glucozurie şi alte efecte metabolice.

Tabelul 12-2 rezumă caracteristicile clinice ale feocromocitoamelor. Feocromocitoamele şi paraganglioamele sunt mai puţin frecvente, probabil întâlnite la aproximativ 0,1% din toţi pacienţii cu hipertensiune arterială şi la aproximativ doi până la opt indivizi per milion din populaţie. Apar la ambele sexe şi la toate grupele de vârstă, dar cel mai adesea sunt diagnosticate în decada a patra sau a cincea de viaţă. Copiii cu feocromocitoame au mai multe şanse de a avea un sindrom familial de cancer şi de a prezenta tumori multifocale și/sau extrasuprarenale.

TABELUL 12—2 Caracteristicile clinice ale feocromocitomului şi paragangliomului.

Adaptat, cu permisiune, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a 2-a ed. Publicat iniţial de Appleton & Lange, Copyright © 1994 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.

Diagnosticul este important deoarece o eliberare bruscă de catecolamine din aceste tumori în timpul anesteziei, intervenţiei chirurgicale sau a naşterii obstetricale se poate dovedi fatală. Feocromocitomul a fost denumit în mod clasic „tumora a zecilor” deoarece se credea anterior că 10% sunt extrasuprarenale, 10% sunt în afara abdomenului, 10% sunt multiple, 10% sunt bilaterale, 10% sunt asimptomatice, 10% sunt ereditare şi 10% sunt maligne. Cercetări recente au dovedit că această denumire este neadevărată. Se apreciază acum că aproximativ 23% apar în situsurile extrasuprarenale, că feocromocitoamele sau paraganglioamele multifocale pot fi găsite în aproximativ o treime din cazurile pediatrice, că aproximativ 30-40% dintre cazuri sunt ereditare şi că până la 20% dintre cazuri sunt maligne.

Etiologie

Mai multe sindroame genetice, toate transmise în mod autosomal dominant, sunt asociate cu un risc crescut de feocromocitom şi paraganglioame ale sistemului nervos simpatic sau parasimpatic. Cele mai multe cazuri familiale sunt cauzate de unul dintre cele patru sindroame: neurofibromatoza tip 1 (NF1; cunoscută şi sub numele de boala von Recklinghausen), sindromul von Hippel-Lindau, neoplazia endocrină multiplă de tip 2 (MEN

2) şi sindromul paragangliom ereditar (Tabelul 123). Baza genetică a acestor sindroame este acum bine definită.

TABELUL 12—3 Sindroame genetice majore asociate cu feocromocitom şi paragangliom.

MEN, neoplazie endocrină multiplă; NF1, neurofibromatoza tip 1; PGL, paragangliom; SDH, succinat dehidrogenază; VHL, sindromul von Hippel-Lindau.

Deşi nu fac parte din criteriile de diagnostic, pacienţii cu NF1 au o incidenţă crescută a feocromocitomului cauzat de mutaţia genei NF1. Feocromocitoamele asociate cu NF1 secretă adesea atât epinefrină, cât şi norepinefrină.

Feocromocitomul este o apariţie frecventă la pacienţii cu sindrom von Hippel-Lindau, un sindrom de predispoziţie la cancer multiplă cauzat de mutaţii ale genei supresoare tumorale VHL. Feocromocitoamele asociate VHL secretă adesea norepinefrină.

MEN 2 are două subtipuri. În MEN 2A, pacienţii dezvoltă feocromocitoame, precum şi carcinom tiroidian medular care produce calcitonină sau hiperplazie cu celule C a tiroidei şi hormoni paratiroidieni (PTH) adenoame ale paratiroidei (hiperparatiroidism primar). În MEN 2B, pacienţii dezvoltă feocromocitoame în asociere cu carcinom medular al tiroidei şi numeroase neuroame ale mucoasei bucale, dar fără adenoame paratiroidiene. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu MEN 2A şi MEN 2B au feocromocitoame, adesea bilateral. Feocromocitoamele asociate MEN 2 secretă adesea predominant epinefrină. O proto-oncogenă RET mutantă localizată pe cromozomul 10q11.2 este responsabilă pentru MEN 2A şi MEN 2B. Poziţia codonului mutaţiei RET este legată de fenotipul bolii. De exemplu, mutaţiile în RET la codonul specific 634 sunt asociate cu MEN 2A, iar mutaţiile la codonul specific 918 sunt asociate cu MEN 2B. Aceste mutaţii ale liniei germinale ale proto-oncogenei RET au fost primele exemple de mutaţie punctuală oncogenă cu acţiune dominantă, care a provocat un neoplasm ereditar la om. Mutaţiile missens în RET pot fi detectate prin analiza ADN-ului, permiţând identificarea pacienţilor predispuşi la MEN 2 pentru a fi examinaţi pentru detectarea precoce şi tratamentul neoplasmelor asociate.

Cea mai răspândită mutaţie în RET implică un rest de cisteină la poziţia de aminoacid 634. RET codifică o tirozin kinază asociată membranei plasmatice care se asociază cu un număr de receptori înrudiţi diferiţi. Când aceşti receptori sunt activaţi, ei dimerizează şi apropie două molecule ale tirozin kinazei RET, ceea ce iniţiază transmiterea celulară a semnalului. Reziduul de 634-cisteină face parte dintr-o punte sulfurică intramoleculară între resturile de cisteină asociate. Când o cisteină este absentă, două molecule RET formează punţi intermoleculare, ducând la iniţierea semnalizării intracelulare chiar şi în absenţa asocierii receptorului sau a activării ligandului.

Sindroamele paragangliomului ereditar sunt transmise în mod autosomal dominant şi sunt cauzate cel mai adesea de mutaţii ale liniei germinale ale genelor care codifică

subcomponentele complexului succinat-dehidrogenază (SDHD, SDHB, SDHC şi mai rar SDHA şi SDHAF2) care serveşte ca complex II al lanţului respirator mitocondrial. Paraganglioamele extrasuprarenale ale abdomenului (SDHB) şi zonei capului şi gâtului (SDHD şi SDHC) sunt mai frecvente la pacienţii cu paragangliom ereditar. Mutaţiile SDHD (şi SDHAF2) sunt influenţate de un „efect de părinte de origine". Pacienţii afectaţi moştenesc întotdeauna alela defectuoasă de la tatăl lor. Persoanele care moştenesc o alelă maternă mutantă nu prezintă un risc crescut pentru un paragangliom, dar astfel de purtători ai unei alele moştenite materne pot transmite defectul descendenţilor. Pacienţii cu mutaţii SDHx sunt expuşi riscului de paraganglioame primare multiple în diferite locaţii, inclusiv feocromocitomul suprarenal, precum şi alte tipuri de tumori, cum ar fi carcinoamele renale şi tumorile stromale gastrointestinale. Recent, au fost identificate mutaţii în alte gene, inclusiv TMEM127, MAX, FH şi EPAS1, care pot provoca mai rar feocromocitoame şi/sau paraganglioame ereditare.

Mutaţiile SDHx şi VHL provoacă perturbări în aceeaşi cascadă de semnalizare intracelulară indusă de obicei de hipoxie, conducând astfel la o stare de „pseudohipoxie". Mutaţiile SDHx conduc la o acumulare de succinat, care la rândul său inhibă o enzimă care hidroxilează factorul de transcripţie factorul hipoxiainductibil a (HIFla.) În mod normal, HIFla hidroxilat este recunoscut de proteina VHL şi marcat pentru distrugere de către proteozom. Prin urmare, mutaţiile SDHx şi mutaţiile VHL protejează în esenţă HIFla de degradare. Această protecţie duce la o creştere a transcripţiei induse de HIFla a genelor din aval în calea hipoxiei, care este parţial responsabilă pentru fenotipul neoplazic.

Mutaţiile liniei germinale în NF1, RET, VHL, SDHx şi altele reprezintă până la 30-40% din cazurile de feocromocitoame şi paraganglioame. Având în vedere frecvenţa mare a mutaţiilor liniei germinale, consilierea genetică şi testarea genetică sunt recomandate pentru toţi pacienţii cu feocromocitoame sau paraganglioame, în special cei cu antecedente familiale pozitive, boală multifocală sau un diagnostic înainte de vârsta de 50 de ani. Dacă un pacient este testat pozitiv pentru o mutaţie genetică de susceptibilitate, rudelor lor de sânge ar trebui să li se ofere consiliere şi testare genetică, iar dacă este pozitiv pentru o mutaţie genetică, acele rude pot fi testate pentru detectarea precoce a bolii. Aproape toate feocromocitoamele şi paraganglioamele (cel puţin 80%) apar în abdomen, iar cele mai multe dintre acestea sunt în medula suprarenală. Paraganglioamele extrasuprarenale (inclusiv paraganglioamele simpatice şi parasimpatice) se găsesc în zona para-aortică şi perirenală, organul lui Zuckerkandl, vezica urinară, inima, gâtul şi mediastinul posterior (vezi Figura 12-1). Unele dintre aceste tumori pot duce la simptome foarte specifice (de exemplu, paragangliomul vezicii urinare poate provoca o criză de hipertensiune cu mictionare). În general, feocromocitoamele şi paraganglioamele sunt în general bine circumscrise, dar variază în dimensiune, cu greutăţi variind de la mai puţin de 1 g până la câteva kilograme (Figura 12-3). Sunt tumori puternic vasculare şi au frecvent zone chistice, necrotice sau hemoragice. Microscopic, tumora constă din celule pleomorfe mari dispuse în foi separate printr-o stromă puternic vasculară. În citoplasmă, există granule de depozitare care conţin catecolamine similare cu cele din celulele medulare suprarenale normale. Mitozele sunt rare, dar invazia tumorală a capsulei suprarenale şi a vaselor de sânge este

frecventă chiar şi în feocromocitoamele benigne şi paraganglioamele. Aproximativ 20% dintre feocromocitoame şi paraganglioame sunt maligne. Malignitatea se stabileşte numai atunci când apare o metastază într-un loc în care celulele cromafine nu se găsesc de obicei (de exemplu, ficat, plămân, os, creier). Factorii de prognostic nefavorabil care sugerează o evoluţie malignă includ dimensiunea mare a tumorii, localizarea extra-suprarenală, vârsta mai tânără, secreţia de dopamină şi mutaţia SDHB.

FIGURA 12-3 Secţiune transversală a suprarenalei, prezentând un feocromocitom şi hiperplazie medulară la un pacient cu neoplazie endocrină multiplă tip 2a. Pacienta prezenta, de asemenea, un carcinom medular al tiroidei si un feocromocitom mare in suprarenala contralaterala. (Reprodus, cu permisiunea, de la Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Patogeneza

Cele mai multe feocromocitoame şi paraganglioame eliberează predominant norepinefrină, iar multe eliberează şi epinefrină (Tabelul 12-4). Rareori, un feocromocitom eliberează predominant sau numai epinefrină; chiar mai rar, paraganglioamele pot secreta predominant dopamina.

TABELUL 12-4 Manifestări fiziopatologice şi clinice ale excesului de catecolamine.

Date de la Werbel SS et al. Feocromocitom: actualizare privind diagnosticul, localizarea şi managementul. Med Clin North Am. 1995;79:131

La aproximativ jumătate dintre pacienţii cu un feocromocitom sau un paragangliom, manifestările clinice variază în intensitate şi apar în mod episodic sau paroxistic. Paroxismele sunt legate de descărcarea bruscă de catecolamine din tumoră. Excesul brusc de catecolamine provoacă hipertensiune arterială, palpitaţii, tahicardie, dureri în piept, cefalee, anxietate, albire şi transpiraţie excesivă. Astfel de paroxisme apar de obicei de mai multe ori pe săptămână, dar pot apărea doar o dată la câteva luni sau de până la 25 de ori pe zi. Paroxismele durează de obicei 15 minute sau mai puţin, dar pot dura zile. Pe măsură ce trece timpul, paroxismele devin de obicei mai frecvente, dar în general nu se schimbă în caracter. Un paroxism tipic poate fi produs de activităţi care comprimă tumora (de exemplu, îndoire, ridicare, exerciţii fizice, defecare, mâncare, palpare profundă a abdomenului) şi de suferinţă emoţională sau anxietate.

Alţi pacienţi au tumori secretoare persistente şi simptome mai cronice, inclusiv hipertensiune arterială susţinută. Cu toate acestea, astfel de pacienţi se confruntă de obicei cu paroxisme legate de creşteri tranzitorii ale eliberării de catecolamine. Expunerea pe

termen lung la niveluri ridicate de catecolamine circulante pare să nu producă răspunsurile hemodinamice clasice observate după administrarea acută de catecolamine. Acest lucru se poate datora parţial desensibilizării sistemului cardiovascular la catecolamine şi poate explica de ce unii pacienţi cu un feocromocitom sau un paragangliom sunt complet asimptomatici.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale feocromocitomului şi paragangliomului rezultă din secreţia crescută de epinefrină şi norepinefrină. Tabelul 12-5 enumeră manifestările raportate frecvent.

TABELUL 12—5 Constatări clinice în feocromocitom.

Date de la Werbel SS et al. Feocromocitom: actualizare privind diagnosticul, localizarea şi managementul. Med Clin North Am. 199579:131.

Pentada clasică de simptome la pacienţii cu un feocromocitom sau un paragangliom constă în cefalee, palpitaţii, transpiraţie, paloare şi ortostazie. Cea mai frecventă caracteristică de prezentare este hipertensiunea arterială. În aproximativ jumătate din cazuri, hipertensiunea arterială este susţinută, dar tensiunea arterială prezintă fluctuaţii marcate, cu presiuni de vârf în timpul paroxismelor simptomatice. În timpul unui episod hipertensiv, tensiunea arterială sistolică poate creşte până la 300 mm Hg. În aproximativ o treime din cazuri, hipertensiunea este cu adevărat intermitentă. La unii indivizi, hipertensiunea arterială este absentă. Creşterea tensiunii arteriale cauzată de excesul de catecolamine rezultă din două mecanisme: vasoconstricţie arteriolară mediată de receptorul a-adrenergic, care duce la creşterea rezistenţei periferice; şi creşteri mediate de receptorii p1 ale debitului cardiac şi ale eliberării de renină, ceea ce duce la creşterea nivelurilor circulante de angiotensină II. Creşterea rezistenţei vasculare periferice totale este probabil în primul rând responsabilă pentru menţinerea presiunii arteriale ridicate.

Criza hipertensivă poate fi precipitată de o varietate de medicamente, inclusiv antidepresive triciclice, agenţi antidopaminergici, metoclopramidă şi naloxonă. Beta-blocantele nu trebuie administrate până când blocarea alfa nu a fost stabilită. În caz contrar, blocarea receptorilor p2-adrenergici, care favorizează vasodilataţia, va permite activarea fără opoziţie a receptorilor a-adrenergici şi va produce vasoconstricţie şi hipertensiune arterială marcată.

Vasoconstricţia periferică, mediată de un receptor, provoacă atât paloarea feţei, cât şi mâinile şi picioarele reci şi umede. Vasoconstricţia cronică a patului arterial şi venos duce la reducerea volumului plasmatic şi predispune la hipotensiune arterială posturală. În alţii, hipotensiunea ortostatică este asociată cu scăderea volumului vascular cerebral şi un răspuns afectat al rezistenţei vasculare periferice totale la modificările posturii, poate indica o scădere a răspunsului arteriolar şi venos. Reactivitatea redusă a sistemului vascular la norepinefrină la pacienţii cu un feocromocitom sau un paragangliom este probabil legată de reglarea în jos a receptorilor a-adrenergici care rezultă din nivelurile persistente crescute de norepinefrină.

Tabelul 12-6 rezumă complicaţiile feocromocitomului şi paragangliomului. Dacă nu sunt recunoscute şi netratate, feocromocitomul şi paragangliomul pot fi complicate de retinopatie hipertensivă (hemoragii retiniene sau edem papilar); nefropatie; infarct miocardic, rezultat fie din miocardită, fie din vasospasmul arterei coronare; edem pulmonar, secundar fie insuficienţei cardiace stângi, fie cauze necardiogene; şi accident vascular cerebral din infarct cerebral, hemoragie intracraniană sau embolie. Infarctul cerebral rezultă din hipercoagulabilitate, vasospasm sau ambele. Hemoragia apare secundar hipertensiunii arteriale severe. Embolii pot avea originea în trombi murali la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Cardiomiopatia în timpul unui val de catecolamine seamănă adesea cu cardiomiopatia takotsubo (indusă de stres/catecolamine) (aşa-numitul sindrom „inimă frântă"). Cardiomiopatia Takotsubo poate fi un semn de prezentare la pacienţii cu feocromocitom sau paragangliom nediagnosticat. În timpul sarcinii, feocromocitomul poate duce la morbiditate maternă semnificativă şi deces fetal.

TABELUL 12—6 Complicaţiile feocromocitomului şi paragangliomului.

Efectele metabolice ale nivelurilor excesive de catecolamine circulante

creşte atât nivelul glucozei din sânge, cât şi al acizilor graşi liberi. Creşterea glicolizei şi glicogenolizei, combinate cu o inhibare a eliberării insulinei mediată de receptorii adrenergici, provoacă o creştere a nivelului de zahăr din sânge. În plus, epinefrina stimulează producţia de glucoză prin gluconeogeneză şi scade absorbţia de glucoză mediată de insulină de către ţesuturile periferice, cum ar fi muşchii scheletici. În feocromocitom, homeostazia afectată a glucozei poate rezulta şi din desensibilizarea receptorilor 0-adrenergici, care produce rezistenţă relativă la insulină. Intoleranţa la glucoză este frecventă şi poate apărea diabetul zaharat.

Epinefrina creşte concentraţia de lactat din sânge prin stimularea glicogenolizei şi glicolizei. O creştere a consumului de oxigen din stimularea catecolaminei a metabolismului are loc în combinaţie cu o scădere a livrării de oxigen către ţesuturi din vasoconstricţie, ceea ce duce la acumularea de lactat.

Ocazional, feocromocitoamele pot produce, de asemenea, hormoni peptidici care conduc la fenomene paraneoplazice specifice. De exemplu, poate apărea hipercalcemie, legată de o producţie excesivă de peptidă asociată cu PTH (PTHrP) în cazurile de feocromocitoame maligne (similar cu alte afecţiuni maligne). Hipercalcemia poate apărea şi ca urmare a producţiei excesive de PTH în sine în cazurile de MEN 2A în care feocromocitomul apare în combinaţie cu hiperparatiroidismul primar. Foarte rar, producţia ectopică de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de către feocromocitom poate duce la sindromul Cushing „ectopic". Au fost descrise cazuri rare în care un feocromocitom produce peptidă intestinală vasoactivă (VIP) (care provoacă diaree severă), hormon de eliberare a hormonului de creştere (GHRH) (care provoacă acromegalie), hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) (care provoacă sindromul Cushing), insulină (care provoacă hipopeptide), hormoni.

O creştere a ratei metabolice poate provoca pierderea în greutate (sau, la copii, lipsa creşterii în greutate), iar pierderea de căldură afectată din vasoconstricţia periferică poate provoca o creştere uşoară a temperaturii bazale a corpului, intoleranţă la căldură, înroşirea feţei sau transpiraţia crescută.

În timpul paroxismelor, pacienţii pot prezenta anxietate marcată, iar atunci când episoadele sunt prelungite sau severe, pot apărea tulburări de vedere, parestezii sau convulsii. Un sentiment de oboseală sau epuizare urmează de obicei acestor episoade. Unii pacienţi prezintă psihoză sau confuzie.

Poate exista disconfort abdominal care rezultă dintr-o masă suprarenală sau extrasuprarenală mare. În mod remarcabil, unii pacienţi cu feocromocitoame sau paraganglioame sunt complet asimptomatici.

Manifestări clinice oarecum diferite apar cu feocromocitoame cu eliberare predominant de epinefrină. Simptomele şi semnele includ hipotensiune arterială, tahicardie proeminentă, presiune crescută a pulsului, aritmii cardiace şi edem pulmonar noncardiogen. Necroza hemoragică acută a tumorii se poate prezenta iniţial ca durere abdominală acută cu hipertensiune arterială marcată, urmată de hipotensiune arterială, şoc şi moarte subită ca urmare a încetării bruşte a producţiei de catecolamine („criză de feocromocitom fulminant"). Moartea poate rezulta şi din colapsul cardiovascular secundar vasoconstricţiei prelungite şi pierderii volumului de sânge în interstiţiu.

Pacienţii cu feocromocitoame pur producătoare de epinefrină pot fi hipotensivi din cauza vasodilataţiei periferice induse de epinefrină. Alţi pacienţi cu vasoconstricţie arterială severă pot părea în stare de şoc. În alţii, vasoconstricţia prelungită a unei crize hipertensive poate duce la şoc.

Diagnostic

Feocromocitomul şi paragangliomul sunt diagnosticaţi prin demonstrarea unor concentraţii anormal de mari de catecolamine sau produşii lor de degradare în plasmă sau urină. Creşterile concentraţiilor plasmatice de metanefrină şi normetanefrine sunt mai mari şi mai consistente decât creşterile de catecolamine plasmatice. Celulele tumorale de feocromocitom produc cantităţi mari de metanefrine din catecolamine care se scurg în citoplasmă din depozitele veziculare şi sunt metabolizate de catecol-O-metiltransferaza (COMT) prezentă în celulele de feocromocitom. Astfel, nivelurile plasmatice crescute de metanefrină liberă şi normetanefrine la pacienţii cu feocromocitom se datorează probabil în mare parte metabolismului înainte, şi nu după, eliberarea catecolaminelor în circulaţie. Aceşti metaboliţi sunt deosebit de utili pentru detectarea feocromocitoamelor. Există o listă lungă de medicamente şi medicamente care pot duce la teste fals pozitive, iar pacienţii, în special cei cu niveluri nedeterminate de metanefrine şi catecolamine, ar trebui să fie scoşi de pe acestea dacă este posibil şi retestaţi înainte de a se pune diagnosticul de feocromocitom sau paragangliom.

Pe lângă aceşti metaboliţi de catecolamine, nivelurile plasmatice ale cromograninei A (o substanţă găsită în granulele cromafine) sunt semnificativ mai mari la pacienţii cu feocromocitoame, în special la cei cu tumori maligne. Pentru feocromocitoamele maligne, nivelurile serice de cromogranină A pot fi, de asemenea, monitorizate în timpul chimioterapiei feocromocitoamelor maligne pentru a măsura răspunsul tumorii şi pentru a detecta recidiva. Cu toate acestea, cromogranina A este un marker nespecific pentru un feocromocitom şi un paragangliom şi mai multe medicamente, inclusiv inhibitorii pompei de protoni, pot creşte nivelurile de cromogranina A.

Administrarea agentului antihipertensiv clonidină poate fi utilizată pentru a diferenţia hipertensiunea esenţială de hipertensiunea cauzată de feocromocitom sau paragangliom. Acest lucru este util în special în cazurile în care nivelurile de metanefrină/catecolamine în plasmă sau urină sunt nedeterminate. Clonidina este un agonist puternic a2 care stimulează receptorii a2 din creier, reducând fluxul simpatic şi tensiunea arterială. Se administrează oral o doză de 0,3 mg de clonidină, iar tensiunea arterială şi nivelurile plasmatice ale catecolaminelor sunt determinate periodic în următoarele 3 ore. Hipertensiunea arterială esenţială depinde parţial de eliberarea de catecolamine mediată central. În mod normal, administrarea de clonidină suprimă activitatea sistemului nervos simpatic şi scade substanţial nivelurile plasmatice de norepinefrină, reducând tensiunea arterială. Cu toate acestea, la pacienţii cu un feocromocitom sau un paragangliom, medicamentul are un efect redus sau deloc asupra nivelurilor plasmatice de catecolamine, deoarece tumora se comportă autonom. Astfel, tensiunea arterială rămâne neschimbată.

Odată ce se pune diagnosticul de feocromocitom sau paragangliom, următorul pas este localizarea radiografică a neoplasmului sau a neoplasmelor pentru a permite îndepărtarea chirurgicală. Tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) pot fi utilizate în localizarea tumorii. CT şi RMN au sensibilitate bună, dar specificitate slabă pentru detectarea feocromocitoamelor. Studiile imagistice nucleare, cum ar fi scintigrafia cu iod-123-metaiodobenzilguanidină (123I-MIBG) au o sensibilitate limitată, dar o specificitate mai bună în diagnostic. De exemplu, specificitatea scintigrafiei 123I-MIBG este foarte bună pentru a confirma că o tumoare este un feocromocitom sau un paragangliom şi pentru a exclude metastaze, dar nu toate tumorile sunt avide de MIBG, limitând sensibilitatea testului. În plus, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu 6-[fluor-18]-fluorodopamină poate ajuta atât la diagnosticarea tumorii, cât şi la localizarea la pacienţii cu rezultate pozitive ale testelor biochimice. Unele feocromocitoame şi paraganglioame exprimă, de asemenea, receptori de somatostatina şi pot fi vizualizate cu o scanare octreotidă sau o scanare Gallium-68-DOTATATE-PET, care utilizează agonişti ai receptorilor de somatostatina marcaţi radioactiv.

Tratament

Rezecţia chirurgicală este principalul tratament pentru un feocromocitom şi un paragangliom. Cu toate acestea, orice intervenţie chirurgicală la pacienţii cu feocromocitom sau paragangliom, inclusiv rezecţia tumorii în sine, implică riscul unor complicaţii semnificative, inclusiv accident vascular cerebral şi deces. Complicaţiile operatorii şi

postoperatorii sunt direct asociate cu tensiunea arterială sistolică preoperatorie, dimensiunea tumorii, excreţia de catecolamine urinare şi metaboliţii acestora, durata anesteziei şi numărul de intervenţii chirurgicale anterioare. Pacienţii cu feocromocitom sau paragangliom trebuie trataţi cu blocarea adrenergică adecvată cu medicamente înainte de orice procedură chirurgicală sau intervenţională. Înţelegerea fiziopatologiei secreţiei hormonale este extrem de importantă în pregătirea pacientului pentru intervenţie chirurgicală. De exemplu, după cum sa menţionat anterior, este important ca hipertensiunea arterială să nu fie tratată cu p-blocante, care ar putea provoca o agravare paradoxală a hipertensiunii prin permiţând o stimulare fără opoziţie. În schimb, un blocant al receptorilor, cum ar fi fenoxibenzamina, un antagonist necompetitiv, ar trebui utilizat ca tratament al hipertensiunii induse de catecolamine. Alte medicamente care pot fi utilizate afectează producţia de catecolamine, cum ar fi metiltirozina, care blochează enzima tirozin hidroxilaza.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce mutaţii genetice se găsesc la pacienţii cu feocromocitom?

Care sunt simptomele şi semnele feocromocitomului?

Care sunt unele complicaţii ale feocromocitomului netratat?

Care sunt efectele metabolice şi neurologice ale feocromocitomului?

Cum se pune diagnosticul de feocromocitom?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 770 pentru răspunsuri)

CAZUL 66

O femeie de 39 de ani vine la cabinet plângându-se de anxietate episodică, dureri de cap şi palpitaţii. Ea afirmă că, fără a ţine dietă, a slăbit 15 kilograme în ultimele 6 luni. Examenul fizic este normal cu excepţia unei tensiuni arteriale de 200/100 mm Hg şi a pulsului de repaus de 110 bpm. Analiza diagramei arată că tensiunile arteriale anterioare au fost întotdeauna normale, inclusiv una de acum 6 luni. Se pune un diagnostic de feocromocitom.

Întrebări

Ce alte trăsături ale istoriei ar trebui scoase în evidenţă? De ce este importantă istoria familiei?

Ce teste de laborator ar trebui comandate şi ce rezultate ar trebui anticipate? Dacă testele de laborator nu sunt diagnostice, dar suspiciunea este mare, ce alt test se poate face?

Care este patogeneza simptomelor de anxietate, dureri de cap, palpitaţii şi pierdere în greutate în feocromocitoame?

REFERINȚE

General

Fitzgerald PA. Medula suprarenală şi paraganglioni. În: Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.

Kwatampora L şi colab. Afecţiuni endocrine maligne. În: Kantarjian HM et al, eds. Manualul MD Anderson de oncologie medicală, ed. a 3-a. McGraw-Hill, 2016.

Feocromocitom şi paragangliom

Barron J. Phaeochromocytoma: provocări de diagnostic pentru screening-ul şi diagnosticul biochimic. J Clin Pathol. 2010 august;63(8):669-74. [PMID: 20547690]

Chen Y şi colab. Precizia metanefrinelor fără plasmă în diagnosticul de feocromocitom şi paragangliom: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Endocr Pract. 2017 Oct;23(10):1178-92. [PMID: 28704094]

Eisenhofer G şi colab. Teste de diagnostic şi biomarkeri pentru feocromocitom şi paragangliom extra-suprarenal: de la metodele de laborator de rutină la stratificarea bolii. Endocr Pathol. 2012 Mar;23(1):4-14. [PMID: 22180288]

Eisenhofer G şi colab. Culcat sau stând? Consideraţii economice şi de altă natură pentru utilizarea metanefrinelor plasmatice pentru diagnosticul feocromocitomului. Clin Endocrinol. martie 2015; 82(3):463-4. [PMID: 25186957]

Else T. 15 ani de paragangliom: feocromocitom, paragangliom şi sindroame genetice: o perspectivă istorică. Endocr Relat Cancer. 2015 Aug:22(4):T147-59. [PMID: 26273101]

Favier J şi colab. Paragangliom şi feocromocitom: de la genetică la medicina personalizată. Nat Rev Endocrinol. Februarie 2015;11(2):101-11. [PMID: 25385035]

Fishbein L. Feocromocitom şi paragangliom: genetică, diagnostic şi tratament. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Feb;30(1):135-50. [PMID: 26614373]

Gagnon N şi colab. Cardiomiopatie asemănătoare Takotsubo la o cohortă mare de pacienţi cu feocromocitom şi paragangliom. Endocr Pract. 2017 Oct;23(10):1178-92. [PMID: 28704094]

Galetta F şi colab. Complicaţii cardiovasculare la pacienţii cu feocromocitom: o mini-revizuire. Biomed Pharmacother. 2010 septembrie; 64(7):505-9. [PMID: 20580187]

Gimm O şi colab. Feocromocitoame maligne şi paraganglioame: o provocare de diagnostic. Langenbecks Arch Surg. 2012 februarie;397(2):155-77. [PMID: 22124609]

Harari A şi colab. Feocromocitom malign: o revizuire. Am J Surg. 2011 mai;201(5):700-8. [PMID: 20870212]

Lenders J şi colab. Feocromocitom şi paragangliom: un ghid de practică clinică a Societăţii Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. 2014 iunie;99(6):1915-42. [PMID: 24893135]

Prejbisz A şi colab. Manifestări cardiovasculare ale feocromocitomului. J Hipertens. 2011 noiembrie;29(11):2049-60. [PMID: 21826022]

Roman-Gonzalez A şi colab. Feocromocitom-paragangliom malign: patogeneză şi stadializare TNM şi studii clinice curente. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2017 iunie:24(3):174-83. [PMID: 28234804]

Sarathi V. Caracteristicile feocromocitomului/paragangliomului pediatric. Indian J Endocrinol Metab. 2017 mai-iunie;21(3):470-4. [PMID: 28553607]

Tischler AS şi colab. 15 ani de paragangliom: patologia feocromocitomului şi a paragangliomului. Endocr Relat Cancer. 2015 Aug;22(4):T123-33. [PMID: 26136457]

CAPITOL

13

Boli gastrointestinale

Jason C. Mills, MD, PhD, AGAF, & Matthew A. Ciorba, MD

Bolile gastrointestinale (GI) se prezintă cel mai adesea cu una sau mai multe dintre cele patru clase comune de simptome şi semne: (1) durere abdominală sau toracică; (2) modificarea ingerării alimentelor (de exemplu, rezultată din greaţă, vărsături, disfagie [dificultate la înghiţire], odinofagie [înghiţire dureroasă] sau anorexie [lipsa apetitului]); (3) mişcările intestinale alterate (adică, diaree sau constipaţie); şi (4) sângerări ale tractului gastrointestinal, fie care apar fără avertisment, fie sunt precedate de una sau mai multe dintre cele de mai sus (Tabelul 13-1). Cu toate acestea, nu toate cazurile unei anumite boli gastrointestinale se prezintă în acelaşi mod. De exemplu, boala ulcerului peptic, deşi este însoţită de obicei de dureri abdominale, poate fi nedureroasă.

TABELUL 13—1 Prezentări frecvente ale bolii gastrointestinale.

Boala gastrointestinală poate fi limitată la tractul gastrointestinal (de exemplu, esofagită de reflux, ulcer peptic, boală diverticulară), poate fi o manifestare a unei tulburări sistemice (de exemplu, boala inflamatorie intestinală) sau poate fi prezentată ca o boală sistemică rezultată dintr-un proces patologic primar GI (de exemplu, deficienţe de vitamine rezultate din malabsorbţie). Deoarece diferite părţi ale tractului gastrointestinal sunt specializate

pentru anumite funcţii, cele mai proeminente cauze, consecinţe şi manifestări ale bolii diferă de la un loc anatomic la altul.

În mod acut, boala gastrointestinală poate fi complicată de deshidratare, sepsis sau sângerare sau de consecinţele acestora, cum ar fi şocul. Deshidratarea poate apărea ca o consecinţă a modificărilor chiar subtile ale aportului sau ieşirii de lichid, deoarece volumul de lichid care traversează zilnic tractul gastro-intestinal este enorm (vezi discuţia ulterioară). Sepsisul poate rezulta din perturbarea funcţiei de barieră împotriva agenţilor patogeni din mediu, inclusiv a bacteriilor rezidente în colon. Tendinţa de sângerare este o reflectare a vascularizaţiei extraordinare a tractului gastro-intestinal şi a dificultăţii de a aplica presiune la locul sângerării.

În mod cronic, boala gastrointestinală poate fi complicată de malnutriţie şi stări de deficienţă. Acestea apar deoarece multe boli gastrointestinale primare duc la malabsorbţie (eşecul de a absorbi unul sau mai mulţi nutrienţi necesari în alimentele ingerate).

Boala tractului gastrointestinal se poate prezenta ca obstrucţie parţială sau completă (blocarea mişcării conţinutului în josul tractului gastrointestinal) cauzată de aderenţe şi stenoze rezultate din proliferarea ţesutului conjunctiv ca răspuns la inflamaţie. Simptomele şi semnele obstrucţiei pot varia de la greaţă uşoară, dureri abdominale şi anorexie până la vărsături de proiectil şi sensibilitate de rebound. În cazurile severe, obstrucţia poate duce la perforaţie, infarct şi sângerare, hipotensiune arterială, şoc, sepsis şi deces. Severitatea simptomelor depinde de amploarea obstrucţiei, de gradul în care obstrucţia compromite fluxul sanguin în regiunea afectată şi de stadiul din istoria naturală a procesului la care pacientul se prezintă pentru asistenţă medicală.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt simptomele şi semnele cardinale ale bolii gastrointestinale?

Care sunt unele complicaţii sistemice acute ale bolii gastrointestinale primare?

Ce manifestări sistemice suplimentare pot apărea ca urmare a bolii gastrointestinale cronice?

STRUCTURA, FUNCŢIA ŞI CONTROLUL tractului gastrointestinal

STRUCTURA tractului gastrointestinal

Tractul GI este unul dintre cele mai complexe şi mai importante sisteme de organe. Acesta cuprinde canalul alimentar, o structură goală care se extinde de la gură la anus şi organele glandulare asociate care îşi golesc conţinutul în canal (Figura 13-1). Canalul alimentar are 7-9 m la adult şi include gura, esofagul (23-25 cm), stomacul, intestinul subţire (duoden, jejun, ileon; 6-7 m), intestinul gros (cecum şi colon; 1,0-1,5 m), rect şi anus. Canalul este conectat la glandele salivare, pancreasul şi vezica biliară, surse de secreţii exocrine care joacă un rol esenţial în digestie.

Esofag

Întârziere de

3 secunde

Ficat

Sfincterul lui Oddi

1-5 min

Pancreas

Intestinul gros

Colon

Ascendent

transversal descendent

Pelvin sau sigmoid

Cecum

modificări chimice pentru a-l face potrivit pentru absorbţie şi asimilare. (Redesenat, cu permisiune, din Mackenna BR et al, eds. Illustrated Physiology, a 6-a ed. Churchill Livingstone, 1997. Copyright © Elsevier.)

Peretele tractului gastrointestinal este compus din patru straturi principale. Din lumen spre exterior, acestea includ mucoasa, submucoasa, musculara externă şi seroasa (Figura 13-2). Structura precisă a unora dintre aceste straturi, în special a mucoasei, variază de la o regiune a tractului gastro-intestinal la alta. Mucoasa are trei componente: celule epiteliale specializate care căptuşesc lumenul; lamina propria subiacentă, un strat de ţesut conjunctiv care conţine mici vase sanguine şi limfatice, celule imunitare şi fibre nervoase; şi mucoasa musculară, un strat subţire de celule musculare. Mucoasa musculară este o limită importantă în determinarea dacă cancerul tractului gastrointestinal este încă localizat la locul său de origine sau este probabil să fi metastazat (adică, răspândit în regiuni îndepărtate ale corpului). Submucoasa este un strat de ţesut conjunctiv lax direct sub mucoasă, care conţine vase de sânge şi limfatice mai mari şi un plex nervos al sistemului nervos intrinsec sau enteric, numit plexul nervului submucos (Meissner). Acest plex nervos este deosebit de important pentru controlul secreţiei în tractul gastrointestinal. În unele zone, submucoasa conţine şi glande şi ţesut limfoid. Musculatura externă este compusă dintr-un strat interior circular şi un strat longitudinal exterior de muşchi neted şi este responsabilă de motilitatea tractului gastro-intestinal. Între aceste straturi musculare se află plexul nervului mienteric (Auerbach), o diviziune a sistemului nervos enteric care reglează motilitatea. Serosa este o înveliş exterioară de celule mezoteliale scuamoase şi

țesuturi conjunctive, unde nervii și vasele de sânge mai mari călătoresc într-un pat de țesut conjunctiv și adipos.

Glanda din lamina propria (secreție)

Stratul muscular circular interior (motilitatea)

Plexul mienteric

(controleaza contractiile musculare)

FIGURA 13-2 Ilustrarea schematică a structurii unei porțiuni a tubului digestiv cu diferite componente posibile. (Redesenat, cu permisiune, din Bevelander G. Outline of Histology, a 7-a ed. Mosby, 1971. Copyright © Elsevier.)

FUNCȚIILE tractului GI

Funcția generală a tractului gastro-intestinal este de a prelua nutrienți și de a le procesa într-o formă care poate fi utilizată de organism și de a elimina deșeurile. Procesele fiziologice majore care apar în tractul gastrointestinal sunt digestia, secreția, motilitatea și absorbția.

Digestie

Alimentele sunt luate în gură ca particule mari care conțin macromolecule care nu sunt absorbibile imediat în organism. Digestia este procesul care transformă nutrienții din alimente în produse care pot fi absorbite de celulele mucoasei. Digestia include procese fizice (de exemplu, mestecat, contracții gastrointestinale) care descompun alimentele, le amestecă cu secrețiile digestive și o propulsează de-a lungul canalului digestiv și procese chimice (care implică enzime digestive) care degradează componentele alimentare (proteine, grăsimi, polizaharide) în produse care pot fi absorbite (aminoacizi, acizi grași, monozaharide). Enzimele digestive provin din glandele exocrine (glanda salivară, pancreasul, vezica biliară și ficatul) și din celulele și glandele din mucoasă sau se găsesc pe suprafața apicală a anumitor celule epiteliale.

Secreție

În timpul procesului de digestie, cantități mari de lichid sunt secretate în lumenul tractului gastro-intestinal. Secrețiile provin din glandele exocrine (glandele salivare, pancreasul, vezica biliară) și din celulele epiteliale care căptușesc lumenul GI (sau glandele care se conectează la lumen). Încărcătura zilnică de lichid în tractul gastrointestinal este de aproximativ 2 L de aport oral și 7 L de secreții (1,5 L salivă, 2,5 L suc gastric, 0,5 L bilă, 1,5 L suc pancreatic și 1 L secreții intestinale). Din acest total de 9 L, aproximativ 100 ml ajung zilnic în scaun; soldul este reciclat (Figura 133).

FIGURA 13—3 Debitele aproximative pe zi și constituenții ionici ai fluidului care trec prin diferite niveluri ale intestinului. (Redesenat, cu permisiune, din Schiller et al. Diarrhea. În: Feldman M et al, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, a 10-a ed. Elsevier, 2016.)

Motilitatea

Secreţiile şi conţinutul luminal sunt mutate din gură în anus şi amestecate printr-un proces numit motilitate din cauza contracţiilor coordonate ale muşchiului neted. Celulele musculare netede au un potenţial membranar de repaus (mic exces de sarcină negativă) în interiorul lor ca urmare a activităţii pompelor din membrana plasmatică. Când o celulă este depolarizată, această diferenţă de potenţial este abolită tranzitoriu, generând un semnal care (1) provoacă contracţia filamentelor de actină şi miozină şi (2) este propagată la celulele învecinate, rezultând un răspuns coordonat al contracţiei musculare. Depolarizarea unei celule poate apărea spontan sau ca răspuns la un stimul neural sau hormonal în funcţie de caracteristicile specifice ale diferitelor celule. Muşchiul neted GI prezintă diferenţe în proprietăţile contractile în diferite regiuni ale tractului. Depolarizările oscilante „în undă lentă" apar în unele zone, iar depolarizările „spice" rapide apar în alte zone. Fiecare tip apare cu o frecvenţă intrinsecă caracteristică, dar fiecare poate fi declanşat şi de stimuli specifici, cum ar fi stretching, input neuronal sau hormoni. Scurte explozii de vârfuri provoacă activitate motorie fazică; izbucnirile mai lungi determină contracţia musculară tonica. Contractia tonica are loc la nivelul sfincterilor („porţi" care permit mişcarea ulterioară în tractul gastrointestinal doar în timpul relaxării). Activitatea electrică fazică are loc în regiunile intermediare ale tractului gastro-intestinal (între sfincteri).

Absorbţie

Produsele digestiei (aminoacizi, peptide mici, monozaharide, acizi graşi) sunt preluate în organism prin procesul de absorbţie. Moleculele absorbite pot trece prin (calea transcelulară) sau între (calea paracelulară) celulele epiteliale care căptuşesc intestinul pentru a intra în sânge sau în sistemele limfatice. În general, acest transport poate avea loc fie printr-un mecanism pasiv, independent de energie, care are loc pe un gradient electrochimic (de sarcină sau concentraţie), fie printr-un proces activ, care necesită energie, care are loc împotriva unui gradient electrochimic. Transportul pasiv poate avea loc prin difuzie simplă (mişcare moleculară aleatorie) a moleculelor neîncărcate care trec cu uşurinţă prin membrana plasmatică a stratului lipidic. În acest mod, acizii graşi cu lanţ scurt sunt absorbiţi în intestinul subţire. Moleculele încărcate care nu pot traversa membrana plasmatică difuzează prin canale specializate (proteine transmembranare) în membrana apicală şi bazolaterală a celulelor epiteliale. De exemplu, apa este absorbită prin difuzie prin acvaporine (proteine care formează canale de apă) în intestinul subţire. Unele molecule care sunt absorbite prin difuzie se leagă de proteinele transportoare din membrana plasmatică care facilitează transferul lor în celulă (difuzie facilitată). De exemplu, fructoza este absorbită în celulele epiteliale ale intestinului subţire prin difuzie facilitată prin transportorul GLUT-5 membrana apical.

Transportul activ necesită energie metabolică. Există două clase de transport activ. În transportul activ primar, molecula de transport în sine hidrolizează adenozin trifosfat (ATP). Un exemplu de transport activ primar este

Na+-K+ ATPaza găsită în membrana bazolaterală a celulelor epiteliale intestinale, care expulzează trei ioni Na+ din celule în schimbul a doi ioni K+ care sunt pompaţi în celulă. Acest transport inegal de ioni generează un potenţial transmembranar (negativ în interior, adică transportul este electrogen). În transportul activ secundar, transportorul în sine nu hidrolizează ATP, dar transportul depinde de un gradient electrochimic care a fost stabilit prin transportul activ primar. ATPaza Na+-K+ menţine o concentraţie scăzută de Na+ intracelular şi un potenţial negativ interior în celulele epiteliale, oferind astfel gradientul electrochimic pentru transportul activ secundar al multor molecule absorbite. De exemplu, glucoza este absorbită împotriva unui gradient de concentraţie de-a lungul membranei apicale a celulelor epiteliale din intestinul subţire prin transportul activ secundar cu ioni Na+ de către transportorul SGLT1. Doi ioni de Na+ sunt transportaţi în josul gradientului lor electrochimic (generat de Na+-K+ ATPaza), trăgând cu ei o moleculă de glucoză. Pentru moleculele mari, cum ar fi proteinele, transportul are loc prin ciupirea şi fuziunea veziculelor membranare cu membrana plasmatică. Aceste procese sunt denumite endocitoză (captarea în celulele epiteliale) şi exocitoză (exportul din celulele epiteliale).

Pe lângă rolurile majore ale tractului gastrointestinal legate de digestie şi absorbţie, tractul digestiv are şi alte funcţii esenţiale pentru menţinerea sănătăţii şi homeostaziei.

Apărare

Mucoasa tractului gastrointestinal este cea mai mare suprafaţă a corpului expusă mediului, iar intestinul, ca şi pielea, trebuie să protejeze organismul de mediul extern. Apărarea implică protecţia împotriva toxinelor, bacteriilor şi viruşilor ingerate, precum şi a bacteriilor şi toxinelor care există în mod normal în intestinul gros (Tabelul 13-2). Amploarea problemei este ilustrată de observaţia că există mai multe celule bacteriene în colonul uman decât celule în întregul corp. Apărarea implică două mecanisme:

TABELUL 13—2 Mecanisme de apărare a tractului gastrointestinal (şi caracteristicile structurii şi funcţiei implicate).

1. Apărare imunitară adaptivă—Sistemul imunitar al mucoasei sau ţesutul limfoid asociat intestinului (GALT) monitorizează conţinutul lumenului intestinal printr-o varietate de mecanisme care utilizează celule atât din liniile mieloide, cât şi din cele limfoide. Celulele derivate din mieloide (populaţii specifice de celule dendritice şi macrofage) extind procesele care interacţionează cu bariera epitelială intestinală pentru a detecta mediul luminal. Agregatele de celule limfoide includ plasturi Peyer (agregate mai mari în intestinul subţire distal) şi foliculi limfoizi izolaţi localizaţi în tot intestinul. Aceste agregate limfoide

joacă, de asemenea, roluri importante în supravegherea imună (Figura 13-4). GALT protejează împotriva bacteriilor patogene, virușilor și toxinelor și permite tolerarea substanțelor alimentare și bacteriilor potențial imunogene.

FIGURA 13-4 Caracteristici sistemice și locale ale imunologiei intestinale. (Redesenat, cu permisiune, din Dotan I et al.

Imunologia mucoasei și inflamația. În: Feldman M et al, eds. Boala gastrointestinală și hepatică a lui Sleisenger și Fordtran, ed. a 10-a. Elsevier, 2016. Copyright © Elsevier.)

Apărare imunitară înnăscută - Aceste mecanisme includ secreția de lichid (de exemplu, acid abundent secretat de stomac), electroliți și mucus, precum și joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale. Secrețiile neutralizează și îndepărtează bacteriile și macromoleculele potențial dăunătoare, iar joncțiunile strânse ale epiteliului intestinal împiedică pătrunderea lor în țesuturi.

În intestin, mucusul este secretat de celule caliciforme specializate. Mucusul formează un strat protector peste celulele epiteliale. Un grup de peptide antimicrobiene sunt secretate în lumenul intestinal. Celulele specializate din intestinul subțire care îndeplinesc această funcție sunt celulele Paneth care produc și secretă lizozim și alfa-defensine care contribuie la apărare și vindecare. Alfa-defensinele au activitate cu spectru larg și se crede că creează găuri în pereții celulelor bacteriene și le împiedică să colonizeze intestinul subțire. Peptidele Trefoil sunt secretate în lumenul tractului GI cu mucus. Printre numeroasele lor efecte, ele favorizează vindecarea leziunilor mucoasei.

Reglarea echilibrului fluidelor și electroliților

Intestinul subțire primește 8-9 L de lichid cu electroliți pe zi și mai secretă încă 1 L cu electroliți pe zi. Cea mai mare parte a lichidului este absorbită. Astfel, secretia si absorbtia trebuie reglate pentru a mentine echilibrul. Secreția crescută sau absorbția diminuată provoacă diaree, care poate fi fatală din cauza pierderii de lichide și electroliți.

Excreție

Produsele alimentare nedigerate, bacteriile și anumite metale grele (de exemplu, cuprul și fierul excretat în bilă) sunt excretate în fecale.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt funcțiile majore ale tractului gastro-intestinal?

Descrieți cele patru straturi majore ale unei secțiuni transversale prin tractul gastro-intestinal.

Ce volume de lichid sunt transferate în și din tractul gastrointestinal în fiecare zi?

Descrieţi mecanismul general de transport al electroliţilor prin celulele epiteliale.

Descrieţi cum se apără tractul gastro-intestinal.

MECANISME DE REGLARE ALE TRACTULUI GI

Procesele de motilitate, secreţie, digestie şi absorbţie sunt sub o strânsă reglare fiziologică de către nervi, hormoni şi substanţa paracrină (Figura 13-5).

Controlul Neural

Există două componente ale inervaţiei GI:

Inervaţia intrinsecă de către sistemul nervos enteric — Sistemul nervos enteric este a treia diviziune a sistemului nervos autonom (Figura 13-6). Un neuron enteric îşi are corpul celular în peretele tractului gastrointestinal şi este astfel intrinsec intestinului. Sistemul nervos enteric cuprinde o serie de plexuri nervoase ganglionate care se extind de la esofag la rect şi sunt organizate în două componente principale: (1) plexul mienteric, sau Auerbach, care este intercalat între straturile musculare externe; şi (2) submucoasa sau plexul Meissner, care se află în submucoasă. Sistemul nervos enteric este extins, conţinând la fel de mulţi neuroni câţi sunt prezenţi în măduva spinării. Conţine neuroni senzoriali sau aferenţi (numiţi uneori neuroni aferenti primari intrinseci [IPAN]) care simt mediul (de exemplu, pH intestinal, osmolalitate, întinderea peretelui), interneuroni (conectorii) şi neuroni secretomotori sau eferenţi care controlează multe tipuri de celule pentru a stimula sau inhiba motilitatea, secreţia, absorbţia şi funcţia imună a sistemului imunitar. În acest mod, sistemul nervos enteric poate regla tractul gastrointestinal într-o manieră reflexă, fără aport din partea sistemului nervos central (SNC). Din acest motiv, este adesea numit „creierul mic". Neuronii enterici folosesc mulţi neurotransmiţători, în special neuropeptide.

Muşchi circular

Un musculos profund

25^ I \ plex

J \ / Submucoasa

Z///A --// plex

Muşchi longitudinal

interneuronii

Plexul vilos Plexul periglandular

FIGURA 13-6 Sistemul nervos enteric. Stânga: Sistemul nervos enteric al intestinului subţire. Neuronii enterici sunt organizaţi în două plexuri nervoase, plexul submucos şi plexul mienteric. În text sunt discutate plexuri suplimentare, inclusiv plexurile musculare profunde, periglandulare şi viloase. (Redesenat cu permisiunea de la Brookes SJH et al. Functional histoanatomy of the enteric nervous system. În: Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 4th ed. Elsevier, 2006.) Dreapta: Sistemul nervos enteric include neuroni senzoriali, interneuroni şi neuroni motori. În sistemul nervos enteric există arcuri reflexe complete.

Gradul în care SNC reglează sistemul nervos enteric variază în funcţie de regiune. Funcţiile caracteristice ale structurilor derivate din intestinul anterior embrionar (de exemplu, peristaltismul esofagian, relaxarea sfincterului esofagian inferior, acomodarea şi peristaltismul gastric, funcţia sfincterului piloric) depind mai mult de controlul SNC. Cu toate acestea, funcţiile structurilor derivate din intestinul mediu şi posterior embrionar (de exemplu, peristaltismul intestinal, secreția mucoasei) pot continua fără aport din partea SNC.

Importanţa clinică a sistemului nervos enteric se vede în sindroamele clinice în care funcţia acestuia este pierdută; acest lucru se poate întâmpla la mai multe niveluri. În acalazia esofagiană, de exemplu, ca urmare a defectelor sistemului nervos enteric, corpul esofagului este liniştit, iar sfincterul inferior este contractat tonic, ceea ce face ingerarea alimentelor dificilă sau imposibilă. Mai distal, incapacitatea nervilor enterici de a migra în colon în timpul dezvoltării (ca în boala Hirschsprung) sau pierderea funcţiei sistemului nervos enteric (ca în pseudo-obstrucţia intestinului subțire) are consecinţe clinice severe, inclusiv dureri abdominale, distensie şi risc de perforaţie intestinală catastrofală.

Inervaţia extrinsecă de către nervii parasimpatici şi simpatici

- Neuronii extrinseci care inervează tractul gastrointestinal au corpuri celulari în afara peretelui intestinal şi permit o comunicare bidirecţională între creier şi intestin (axa creier-intestin) (Figura 13-7). Această comunicare poate regla funcţia sistemului nervos enteric sau poate controla direct activitatea altor tipuri de celule.

Parasimpatic

Vagal sau

nervul pelvin

o

În inervaţia parasimpatică, nervul vag (nervul cranian X) inervează esofagul, stomacul, vezica biliară, pancreasul şi prima parte a intestinului, cecumul şi colonul proximal. Nervul

pelvin din măduva spinării sacrale inervează colonul distal și rectul. Corpurile celulare preganglionare din medula (vag) sau măduva spinării sacrale (nervul pelvin) proiectează fibre către unii neuroni enterici din peretele intestinal, care sunt astfel, într-un sens, nervi parasimpatici postganglionari. Nervii preganglionari folosesc acetilcolina ca neurotransmițător, care activează receptorii nicotinici de pe neuronii enterici. Nervii enterici postganglionari folosesc acetilcolina (acționând asupra receptorilor muscarinici) și neuropeptidele ca neurotransmițători. Stimularea parasimpatică poate stimula și inhiba funcțiile GI.

În inervația simpatică, nervii simpatici preganglionari iau naștere din corpurile celulare din măduva spinării toracice și proiectează fibrele către ganglionii prevertebrali (ganglionul celiac, cranian și mezenteric caudal). Ei eliberează acetilcolină ca neurotransmițător care interacționează cu receptorii nicotinici de pe nervii postganglionari. Fibrele postganglionare inervează unii neuroni enterici sau inervează direct celulele efectoare din tractul gastrointestinal, cum ar fi celulele musculare netede vasculare. Noradrenalina este principalul neurotransmițător postganglionar. Inervația simpatică inhibă adesea funcțiile GI.

În ceea ce privește nervii senzitivi extrinseci, tracturile nervoase parasimpatice și simpatice transportă și fibre senzoriale din intestin către corpurile celulare localizate în ganglionii nodozați și, respectiv, în ganglionii rădăcinii dorsale. Corpurile celulare din ganglionii nodozali și rădăcinii dorsale proiectează apoi fibre către trunchiul cerebral (din ganglionii nodozați) sau măduva spinării (din ganglionii din calea dorsală). Fibrele nervoase senzoriale din peretele tractului gastro-intestinal detectează pH-ul mucoasei și osmolalitatea și pot răspunde la aminoacizi sau glucoză, temperatură, tensiune și atingere. În acest mod, nervii senzoriali extrinseci simt schimbări în mediul intestinului și declanșează reflexe centrale care inițiază modificări secretomotorii pentru a menține homeostazia normală. Nervii senzoriali extrinseci contribuie, de asemenea, la inflamația și durerea GI. Terminațiile nervoase senzoriale din peretele intestinului detectează stimuli chimici și mecanici nocivi, inclusiv acidul, agenții inflamatori și distensia. Acești stimuli declanșează eliberarea de neuropeptide, substanță P și peptidă legată de gena calcitoninei de la terminațiile nervilor senzoriali din peretele intestinal, unde induc extravazarea proteinelor plasmatice, infiltrarea granulocitelor și vasodilatația arteriolară pentru a provoca inflamație neurogenă. Aceiași stimuli induc eliberarea de neuropeptide din proiecțiile centrale ale acestor neuroni, unde participă la transmiterea durerii. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a defini mecanismele inflamației neurogene și ale durerii gastrointestinale.

Controlul hormonal

Hormonii sunt mesageri din sânge eliberați de celulele endocrine sau glandele în circulație, care îi transportă către celulele țintă îndepărtate (vezi Figura 13-5). Acest mecanism de reglare endocrină a fost descoperit în tractul gastro-intestinal în 1902, când Bayliss și Starling au descoperit hormonul secretină în intestinul subțire și au arătat că stimulează secreția din pancreasul exocrin. De atunci, un număr mare de hormoni au fost identificați în

toate regiunile tractului gastro-intestinal. În acest sens, tractul gastro-intestinal este cel mai mare organ endocrin.

Hormonii gastrointestinali au mai multe caracteristici comune. Ele sunt secretate de celulele endocrine împrăştiate prin mucoasa stomacului şi intestinului, mai degrabă decât să fie concentrate în glande specializate. Hormonii gastrointestinali sunt invariabil peptide, iar multe dintre aceste peptide sunt prezente nu numai în celulele endocrine, ci şi în nervii sistemului enteric şi ai SNC (Tabelul 13-3). Astfel, au funcţii duble ca hormoni şi neurotransmiţători. După hrănire, există niveluri ridicate de mulţi hormoni gastrointestinali în circulaţie. Aceşti hormoni au efecte biologice multiple, variind de la stimularea secreţiei de acid gastric până la suprimarea apetitului. Rolul fiziologic al unor hormoni GI a fost clar stabilit prin demonstrarea faptului că antagoniştii receptorilor hormonali blochează anumite procese fiziologice. Cu toate acestea, în multe cazuri, astfel de antagonişti nu sunt disponibili, iar relevanţa fiziologică a hormonilor care nu pot fi antagonizaţi rămâne de determinat.

TABELUL 13-3 Produse secretoare ale tractului gastrointestinal.

CCK, colecistochinină; GI, gastrointestinal; GIP, polipeptidă inhibitoare gastrică; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; VIP, peptidă intestinală vasoactivă. Notă: Parantezele indică componente şi efecte minore.

Controlul paracrin

Multe substanţe utilizate pentru semnalizarea intercelulară sunt îndepărtate rapid din lichidul extracelular prin absorbţie în celulele din apropiere sau prin degradare enzimatică. Astfel de substanţe au un timp de înjumătăţire scurt în lichidul extracelular şi, prin urmare, sunt capabile să regleze doar celulele învecinate. Substanţele paracrine sunt eliberate din celulele senzoriale şi neuronii non-neuronali şi reglează funcţia celulelor învecinate, mai degrabă decât să influenţeze organele îndepărtate prin trecerea prin circulaţie (vezi Figura 13-5 şi Tabelul 13-3). Exemplele includ histamina şi somatostatina, care sunt eliberate din celulele din stomac pentru a controla secreţia acidă, şi serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), care este eliberată în intestinul subţire pentru a controla activitatea nervului vag.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele trei mecanisme generale de control observate în tractul gastro-intestinal?

Care sunt cele două componente ale sistemului nervos enteric?

Care sunt cele trei tipuri generale de neuroni enterici?

Descrieţi inervaţia parasimpatică şi simpatică a tractului gastro-intestinal.

Care este relaţia dintre sistemul nervos enteric şi cel central?

GI MUSCHIUL NETED

Structura muşchiului neted GI

Cele două straturi musculare principale care controlează motilitatea tractului gastrointestinal sunt stratul circular interior şi stratul longitudinal exterior al muscularei externe. Ele variază în grosime în diferite regiuni ale tractului gastro-intestinal. De exemplu, mușchii sunt îngroșați în antrul gastric, unde contracțiile puternice descompun alimentele înainte de a pătrunde în intestinul subțire, iar straturile musculare sunt îngroșate pentru a forma sfincteri. Cea mai mare parte a mușchiului gastrointestinal este mușchi neted, cu excepția faringelui, a părților esofagului și a sfincterului anal extern, care sunt formate din mușchi striat (scheletic). Mușchiul neted GI este similar cu mușchiul neted din alte organe: celulele fuziforme sunt împachetate împreună în mănunchiuri de tecile de țesut conjunctiv. Decalaj

joncțiunile dintre celule permit semnalelor să treacă cu ușurință de la celulă la celulă, astfel încât contracția fasciculelor să aibă loc sincron. Celulele interstițiale ale lui Cajal formează o rețea extinsă de celule stelate în straturile musculare ale stomacului și intestinului, care sunt strâns asociate cu celulele musculare netede și neuronii enterici (Figura 13-8). Ele pot avea două funcții. În primul rând, transmit informații de la neuronii enterici către celulele musculare netede. În al doilea rând, ele sunt celulele stimulatoare cardiace, care au capacitatea de a genera ritmul electric de bază sau undele lente care sunt o caracteristică consecventă a mușchiului neted gastro-intestinal. Animalele lipsite de celule interstițiale de Cajal prezintă o motilitate gastro-intestinală anormală, inclusiv golire gastrică defectuoasă și stază intestinală sau ileus. Defectele celulelor interstițiale ale lui Cajal pot fi asociate cu tulburări de motilitate la pacienți, iar aceasta este o zonă de investigare activă.

FIGURA 13—8 Vedere schematică a celulelor interstițiale de Cajal (ICC) din intestin, care arată interacțiunea lor cu nervii enterici și celulele musculare netede.

Electrofiziologia mușchiului neted GI

Celulele musculare netede GI au un potențial de repaus de membrană de -40 până la -80 mV ca rezultat al conductanțelor relative ale ionilor K+, Na+ și Cl-. O Na+-K+ ATPaza electrogenă contribuie semnificativ la potențialul membranei de repaus. Se cunosc mai puține proprietăți electrofiziologice ale celulelor interstițiale ale lui Cajal, în parte din cauza dificultăților în izolarea acestor celule pentru studiu. Potențialul membranei de repaus al celulelor musculare netede variază în mod caracteristic în timp și se numește undă lentă sau ritm electric de bază. Undele lente apar cu o rată de 3-5/min în stomac și cu o viteză de 12-20/min în intestin. Celulele interstițiale ale lui Cajal stabilesc frecvența undelor lente, iar undele lente sunt transmise între celule prin joncțiunile interstițiale. Nervii și hormonii modulează amplitudinea undelor lente. În funcție de amplitudinea undelor lente și de excitabilitatea mușchiului neted, undele lente pot da naștere la potențiale de acțiune. Dacă

depolarizarea undei lente atinge un prag, se va declanşa un tren de potenţiale de acţiune. Potenţialele de acţiune depolarizează membrana celulelor musculare netede şi induc un aflux de ioni de Ca2+ în citoplasmă prin canalele de Ca2+ sensibile la voltaj din membrana plasmatică şi din depozitele intracelulare, determinând contracţia. Ce cauzează apariţia unui potenţial de acţiune? Prezenţa neurotransmiţătorilor sau hormonilor eliberaţi în apropierea celulelor musculare netede modifică potenţialele membranare de repaus ale celulelor, ceea ce face ca oscilaţiile potenţialului de membrană (undele lente) mai mult sau mai puţin susceptibile să atingă pragul şi să iniţieze un potenţial de acţiune. Cu toate acestea, deoarece neuronii motori inhibitori ai tractului GI sunt foarte activi şi pot preveni generarea potenţialelor de acţiune, nu toate undele lente duc la contracţii active. Potenţialele de acţiune şi contracţiile pot apărea numai atunci când aceşti motoneuroni inhibitori sunt opriţi prin intrarea de la interneuroni. Astfel, inhibarea tonica serveste la controlul excitabilitatii inerente a celulelor stimulatoare cardiace.

Proprietăţile mecanice ale muşchiului neted GI

Mai multe modele caracteristice de contracţie pot fi observate în muşchiul neted GI. Contracţiile tonice sunt cel mai bine reprezentate de sfincterele care acţionează ca valve unidirecţionale pentru a preveni mişcarea retrogradă a materialului din regiunile distale spre mai proximale şi astfel pentru a facilita fluxul în direcţia aborală. Părţile proximale ale stomacului şi ale vezicii biliare prezintă, de asemenea, contracţii tonice. Contracţiile peristaltice sunt valuri de contracţie în mişcare care propulsează digesta de-a lungul tractului gastro-intestinal. Peristaltismul implică contracţia mediată neuronal a muşchiului neted pe partea orală a unui bolus de digestă şi o relaxare mediată neuronal a muşchilor pe partea anală a digestului. Peristaltismul apare în faringe, esofag, antru gastric şi intestinul subţire şi gros. Contractiile segmentare produc segmente contractate inguste intre segmentele relaxate. Aceste mişcări permit amestecarea conţinutului luminal cu secreţiile tractului gastrointestinal şi cresc expunerea la suprafeţele mucoasei unde are loc absorbţia. Segmentarea are loc în stomac şi intestin. Tiparele patologice de motilitate includ spasme, care sunt contracţii foarte puternice şi adesea dureroase, care apar continuu într-o manieră dereglată, şi ileus, în care activitatea contractilă este semnificativ scăzută sau absentă. Ileusul rezultă adesea din iritaţia peritoneului care poate apărea în urma intervenţiilor chirurgicale, peritonită şi pancreatită. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înţelege mecanismele acestor contracţii anormale, care pot duce la terapii îmbunătăţite.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt regulatorii pozitivi şi negativi ai potenţialului de acţiune al celulelor musculare netede?

Care sunt funcţiile celulelor interstiţiale ale lui Cajal?

Care sunt tipurile generale de contracţii observate în tractul gastrointestinal după hrănire?

OROFARINGEL ŞI ESOFAG

Anatomie şi histologie

Orofaringele asigură intrarea în tractul gastro-intestinal în timpul deglutiţiei şi în tractul respirator în timpul respiraţiei. Include corzile vocale, care separă cele două tracturi şi oferă baza structurală pentru vorbire. O mare parte a orofaringelui este căptuşită cu un epiteliu pseudocolumnar ciliat de tip respirator.

Esofagul este un tub gol (25-30 cm lungime, 2-3 cm latime). Peretele esofagului este format dintr-un strat stratificat de celule epiteliale scuamoase, un strat interior de muşchi circular, un plex nervos mienteric şi un strat exterior de muşchi longitudinal. Prima treime a esofagului este compusă din muşchi striat, treimea mijlocie este amestecată de muşchi striat şi neted, iar treimea inferioară este pur muşchi neted. Esofagul este delimitat de un sfincter esofagian superior (o îngroşare distinctă a muşchiului circular striat) şi un sfincter esofagian inferior (un inel de muşchi neted de 3-4 cm contractat tonic). Cele două sfincter generează mici zone luminale de înaltă presiune, în timp ce restul lumenului esofagian se află la o presiune egală cu cea a cavităţilor corpului din jur. Între rândunele, cele două sfincter sunt închise, împiedicând intrarea aerului şi a acidului gastric în esofag. Reglarea sfincterului esofagian inferior este deosebit de importantă deoarece controlează trecerea digestei în stomac şi previne refluxul conţinutului gastric în esofag, unde acestea pot afecta mucoasa. Între înghiţiri, sfincterul esofagian inferior este contractat, în mare parte prin mecanisme colinergice vagale. În timpul deglutiţiei, fibrele inhibitoare vagale permit sfincterului esofagian inferior să se relaxeze, posibil din cauza eliberării de neurotransmiţători inhibitori din nervii enterici, inclusiv oxid nitric şi peptidă intestinală vasoactivă (VIP).

Reflex de înghiţire

Înghiţirea începe ca un proces voluntar care devine rapid un mecanism reflex involuntar. În timpul fazei orale voluntare, limba împinge un bolus de alimente în partea din spate a gurii şi în orofaringe. De acolo încolo, procesul este involuntar. În faza faringiană, bolusul alimentar stimulează receptorii tactili din faringe. Semnalele senzoriale trec prin nervii glosofaringieni, vagali şi trigemen către centrul de deglutiţie din medulă şi pons. Impulsurile motorii trec prin nervii cranieni pentru a controla un proces involuntar care direcţionează alimentele în esofag şi departe de căile respiratorii. Respiraţia este întreruptă şi palatul moale este ridicat, închizând deschiderea faringiană a nazofaringelui şi împiedicând alimentele să pătrundă în orificiile interne ale nărilor. Limba este presată pe palatul dur, închizând orificiul bucal al faringelui. Glota este trasă sub epiglotă, care blochează deschiderea laringelui. Cartilajele din jurul laringelui sunt trase împreună, limitând şi mai mult alimentele să intre în tractul respirator. Când toate deschiderile către faringe sunt închise, un val de contracţie musculară împinge bolusul de mâncare spre deschiderea esofagului. Pe măsură ce alimentele ajung în esofag, sfincterul esofagian superior se relaxează pentru a accepta materialul şi apoi se închide după ce bolusul a trecut. Faza esofagiană a deglutiţiei începe atunci când bolusul trece prin sfincterul esofagian superior. Receptorii de întindere vagali din peretele esofagului detectează distensia prin bolus şi induc un reflex vagovagal, în timpul căruia nervii motori vagali induc o undă de contracţie

care se extinde de-a lungul esofagului cu 3-5 cm/s. Acesta este denumit peristaltism primar (Figura 13-9). Pe măsură ce valul de peristaltism primar ajunge la sfincterul esofagian inferior, sfincterul se relaxează pentru a permite bolusului să intre în stomac. Distensia esofagului de către bolus poate iniția un alt val de contracție numit peristaltism secundar. Adesea, sunt necesare valuri repetitive de peristaltism secundar pentru a curăța esofagul de alimente. Diferiți hormoni și neurotransmițători, alimente și medicamente pot afecta tonusul presiunii sfincterului esofagian inferior.

FIGURA 13—9 Peristaltismul primar al esofagului. Urmele indică presiuni în regiunile indicate ale esofagului în repaus și în diferite momente după înghițire. (LES, sfincter esofagian inferior; UES, sfincter esofagian superior.) (Redesenat din datele din Conklin JL et al. Funcțiile motorii ale faringelui și esofagului. În: Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 4th ed. Elsevier, 2006.)

Importanța motilității orofaringiene și controlul acesteia este observată la pacienții care au suferit accidente vasculare cerebrale sau au demență. Incapacitatea de a înghiți în mod corespunzător îi face adesea incapabili să-și gestioneze propriile secreții orale, ducând la aspirarea conținutului oral în plămâni cu dezvoltarea pneumoniei. Aceasta este o cauză comună de deces la persoanele cu aceste tipuri de tulburări ale SNC. Dereglarea tonusului sfincterului esofagian inferior poate provoca boala de reflux gastroesofagian (GERD), prezentându-se ca arsuri la stomac și potențial crescând riscul de adenocarcinom esofagian.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este diferența histologică dintre o treime proximală și cele două treimi distale ale esofagului?

Care sunt funcțiile sfincterului esofagian superior și inferior și cum sunt ele reglementate?

Descrieți cele trei faze ale reflexului de deglutiție.

STOMAC

Anatomie și histologie

Stomacul este un organ glandular complex păzit de două sfinctere: sfincterul esofagian inferior și sfincterul piloric (Figura 13-10). Mucoasa este formată dintr-un singur strat de celule epiteliale care căptușesc lumenul stomacului și coboară în invaginări în formă de pâlnie (adică, late în partea de sus aproape de suprafață și apoi înguste pe măsură ce coboară mai adânc). Porțiunea superioară largă se numește zona gropii. Porțiunea din mijloc, unde invaginările se îngustează în glande, este gâtul, iar zona cea mai adâncă este baza. Stomacul poate fi împărțit anatomic în mai multe regiuni pe baza structurii și funcției. Cardia este o regiune mică, de dimensiuni variabile, doar distală de sfincterul esofagian

inferior, unde glandele gastrice sunt aproape în întregime compuse din celule secretoare de mucus. Corpul sau corpul este cea mai mare parte a stomacului şi include fundul de ochi, care este porţiunea corpului superioară inserţiei esofagului. Glandele gastrice din corp conţin celule parietale (mai ales în zona gâtului), care secretă acid clorhidric şi factor intrinsec, şi celule principale (mai ales în zona de bază), care secretă pepsinogenul precursor al enzimei digestive. Corpul este locul principal al digestiei gastrice. Antrul piloric este regiunea distală a stomacului care secretă hormonul gastrină din celulele G. Glandele antrului, ca şi cele ale cardiei, secretă în mare parte mucus. Antrul, o porţiune foarte musculară a stomacului, macină alimentele şi reglează golirea gastrică.

FIGURA 13—10 Anatomia şi histologia stomacului. (Redesenat, cu permisiunea, din Boron WF et al, eds. Medical Physiology, a 2-a ed. Saunders Elsevier, 2009.)

Secretia acidului gastric

O serie de produse sunt secretate din stomac. Dintre acestea, acidul clorhidric (HCl) este poate cel mai important din punct de vedere fiziopatologic. Secreţia de acid de către celulele parietale ale glandelor gastrice are loc într-un model bazal diurn, dar poate fi stimulată de factori atât de diverşi, cum ar fi gândul la hrană, distensia stomacului şi ingestia de proteine. Secreţiile gastrice au fost subiectul unora dintre primii experimentaţi GI. Italianul Lazzaro Spallanzani a hrănit şi a extras din stomacurile animalelor tuburi pline cu diverse substanţe pentru a examina digestia. Şi Pavlov a primit premiul Nobel pentru studierea secreţiei organelor digestive cu mult înainte ca munca sa să fie apreciată pentru implicaţiile sale psihologice.

Mecanisme moleculare ale secreţiei de HCl

Mecanismele prin care celulele parietale secretă HCl în stomac au fost studiate intens datorită importanţei secreţiei de acid pentru digestie şi în stările de boală. Celulele parietale au o formă aproximativ piramidală. Membranele lor exprimă o ATPază H+-K+, un transportor activ primar responsabil pentru secreţia de HCl. Celulele parietale suferă o schimbare remarcabilă a aspectului atunci când sunt stimulate să secrete HCl (Figura 13-11). În starea nestimulată, ele adăpostesc o reţea tubuloveziculară intracelulară împânzită cu molecule H+-K+ ATPază. La activare, membranele tubuloveziculare fuzionează cu membrana plasmatică pentru a forma o membrană canaliculară cu microvilozităţi. Rezultatul este o creştere a zonei membranei apicale de 50 până la 100 de ori, ceea ce permite o secreţie semnificativ crescută de HCl de către H+-K+ ATPaza pompează direct în lumenul glandular, care, la rândul său, stropeşte acidul în lumenul stomacului.

FIGURA 13-11 Secreţia acidă de către celulele parietale. Sus: La stimulare, reţeaua tubuloveziculară din celulele parietale fuzionează pentru a forma o membrană canaliculară extinsă cu microvilozităţi, care măreşte suprafaţa. De jos: sunt demonstrate mecanismele secreţiei de HCl de către celulele parietale, stimulate de histamina, acetilcolină şi gastrină. Pentru abrevieri, vezi legenda pentru Figura 13-12.

FIGURA 13—12 Reglarea secreţiei de acid gastric de către nervi şi hormoni. În timpul fazei cefalice a digestiei, nervii colinergici vagali stimulează direct celulele parietale şi induc eliberarea de histamină din celulele de tip enterocromafin (ECL), care stimulează şi celulele parietale. Fibrele vagale eliberează, de asemenea, peptida care eliberează gastrină (GRP) în antru pentru a induce secreţia de gastrină, care este transportată în fluxul sanguin pentru a induce eliberarea de histamină şi a stimula celulele parietale. În timpul fazei gastrice a digestiei, alimentele din stomac declanşează reflexe vagovagale şi stimulează secreţia de gastrină. Acidificarea antrului gastric stimulează eliberarea de somatostatina, care inhibă eliberarea de gastrină şi astfel de acid.

secreţie; acetilcolina vagală (Ach) inhibă eliberarea de somatostatina. (CCKB-R, receptor de colecistokinină B; G, gastrină; GRP, peptidă care eliberează gastrină; GRP-R, receptor GRP; H2-R, receptor pentru histamină 2; M3-R, receptor muscarinic 3; SR, receptor pentru somatostatina.)

H+-K+ ATPaza este un heterodimer al unei subunităţi a (unitatea activă catalitic) şi a unei subunităţi 0 (implicate în fixarea locaţiei intracelulare). H+-K+ ATPaza pompează ionii H+ din celulă prin membrana apicală în schimbul ionilor K+ (vezi Figura 13-11). Acesta este un exemplu de transport activ primar condus de ATP, care pompează ionii H+ împotriva unui gradient de concentraţie enorm (1.000.000:1). Joncţiunile strânse între celule împiedică reintrarea ionilor H+ în mucoasă. Ionii K+ care au intrat în celule se reciclează apoi în lumen sau intră în lichidul interstiţial prin canalele K+. Pentru a menţine electroneutralitatea, ionii de Cl- sunt secretaţi pasiv prin membrana apicală în lumen prin canalele Cl-, formând HCl. Ionii de H+ secretaţi sunt furnizaţi de H2O şi CO2, care formează H2CO3. Anhidraza carbonică generează ioni de H+ pentru secreţie şi ioni de HCO3-, care intră în lichidul interstiţial prin schimb cu ioni de Cl-. Ionii de Cl- intră împotriva gradientului lor electrochimic, conduşi de efluxul de HCO3- în josul unui gradient electrochimic. Secreţia de HCO3- în sânge formează „marea alcalină", care poate duce la alcaloză atunci când secreţia de ioni H+ este excesivă. Mişcarea apei menţine echilibrul osmotic în toate regiunile.

O înţelegere a mecanismelor de secreţie de HCl de către celulele parietale a permis dezvoltarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP), o clasă de medicamente care inhibă

ATPaza H+-K+. Medicamente precum omeprazolul, un benzimidazol, sunt inactive la niveluri de pH neutru, dar, atunci când sunt acidulate (în stomac), se leagă de grupări sulfhidril ale reziduurilor de cisteină de pe suprafaţa externă a ATPazei H+-K+, inhibând ireversibil activitatea şi blocând hipersecreţia de acid gastric. Alte medicamente experimentale, denumite antagonişti ai pompei acide, interferează competitiv cu legarea ionilor K+ pentru a bloca secreţia acidă. Aceste medicamente pot fi utilizate pentru a inhiba hipersecreţia de acid gastric care provoacă BRGE.

Stimulanti si inhibitori ai secretiei de HCl

Cei trei stimulenţi principali ai secreţiei de ioni H+ sunt acetilcolina, gastrina şi histamina, toate care stimulează secreţia de HCl şi induc modificări caracteristice de formă în celula parietală stimulată. Acetilcolina este eliberată de neuronii postganglionari vagali sau enterici în timpul hrănirii. Se leagă de receptorii muscarinici de tip M3 de pe celulele parietale pentru a stimula secreţia de ioni H+. Gastrina este un hormon peptidic cu 17 sau 34 de aminoacizi secretat de celulele G din antrul gastric în timpul hrănirii. Gastrina se leagă de receptorii de tip B a colecistochininei (CCK) de pe celulele parietale, care stimulează, de asemenea, secreţia de ioni H+.

Atât receptorii de acetilcolină, cât şi cei de gastrină activează aceleaşi căi de transducţie a semnalului: activarea fosfolipazei Cp, care duce la generarea de inozitol trifosfat, care mobilizează Ca2+ din depozitele intracelulare, şi diacilglicerol, care activează protein kinaza C. Deoarece atât acetilcolina, cât şi gastrină acţionează printr-un efect combinat şi intracelular similar. aditiv.

Histamina este o substanţă paracrină secretată de celulele enterocromafine (ECL) şi mastocite din mucoasa corpului în timpul hrănirii. Histamina se leagă de receptorii H2 de pe celulele parietale pentru a activa adenilil ciclaza şi pentru a creşte cAMP. AMPc activează protein kinaza A pentru a stimula secreţia de ioni H+. Combinaţia de histamină şi acetilcolină sau gastrină poate creşte rata producţiei de acid de până la 10 ori faţă de nivelurile bazale, un efect mult mai mare decât ar prezice simpla adăugare a efectelor agoniştilor. Acest efect este cunoscut sub numele de potenţare. Potenţarea necesită ca două molecule semnal diferite să se lege de receptori care acţionează prin mecanisme intracelulare diferite. Creşterea intracelulară a Ca2+ şi cAMP activează canalele K+ de pe membrana apicală a celulelor parietale, promovând astfel efluxul de ioni K+ din celulă. Aceasta hiperpolarizează celula (mai negativă în interior) pentru a promova secreţia de ioni de Cl- prin membrana apicală. Ca2+ şi cAMP cresc, de asemenea, inserţia canalelor Cl- şi H+-K+ ATPazei în membrana apicală. Efectele combinate sunt de a stimula secreţia de HCl.

Gastrina reglează, de asemenea, creşterea epiteliului gastric. Excesul de gastrină produs aberant de anumite tumori determină hiperproliferarea glandelor gastrice şi a celulelor parietale şi o secreţie în exces de acid gastric. Excesul de acid din intestinul subţire poate duce la ulceraţie a mucoasei, steatoree ca urmare a inactivării lipazelor pancreatice (care sunt inhibate de pH scăzut) şi diaree. Această afecţiune este denumită sindrom Zollinger-

Ellison. Administrarea excesivă de IPP poate duce la un pH luminal ridicat prelungit, care stimulează hipersecreţia de gastrină, care poate creşte creşterea mucoasei şi, în special, poate stimula hiperplazia (supraproliferarea) celulelor ECL secretoare de histamină. Încetarea tratamentului medicamentos are ca rezultat o revenire a producţiei de acid din cauza conţinutului crescut de celule parietale şi celule G secretoare de gastrină.

Pe lângă mecanismele directe prin care acetilcolina, gastrina şi histamina stimulează secreţia de HCl din celulele parietale, acetilcolina şi gastrina stimulează indirect secreţia, acţionând asupra celulelor asemănătoare enterocromafinei pentru a promova eliberarea histaminei, care la rândul său stimulează celulele parietale. Importanţa histaminei pentru secreţia de ioni H+ este ilustrată de studiile cu antagonişti ai receptorilor histaminei H2, cum ar fi cimetidina. Aceste medicamente nu numai că inhibă secreţia de ioni H+ stimulată de histamină, dar blochează şi efectele acetilcolinei şi gastrinei. Prin prevenirea unei astfel de potenţe, aceşti agenţi pot fi utilizaţi pentru a trata eficient hipersecreţia de acid gastric.

Somatostatina, o peptidă cu 14 sau 28 de aminoacizi, este un inhibitor important al secreţiei de acid gastric. Somatostatina inhibă direct secreţia de protoni prin activarea receptorilor de pe celulele parietale, care se cuplează pentru a inhiba cAMP. De asemenea, somatostatina inhibă secreţia de gastrină şi histamină, care inhibă indirect secreţia de protoni. Somatostatina este secretată de celulele D în antrul şi corpul gastric. Celulele D din antrul gastric au contact direct cu lumenul stomacului (celule endocrine deschise), permiţându-le să simtă conţinutul luminal. Protonii din antru stimulează secreţia de somatostatina, care acţionează ca un agent paracrin pentru a inhiba secreţia de gastrină din celulele G învecinate şi, prin urmare, pentru a reduce indirect secreţia de acid gastric. Acesta este un exemplu de reglementare a feedback-ului negativ. Celulele D din corp nu au contact cu lumenul (celule închise) şi astfel nu pot simţi protonii luminali. În schimb, factorii neuroumorali multipli (de exemplu, noradrenalina, CCK, VIP) măresc eliberarea de corpus somatostatin, care la rândul său inhibă producţia de acid indirect prin scăderea eliberării histaminei din celulele ECL şi direct prin inhibarea celulelor parietale. ACh vagal şi interferonul-y citokinei TH1 inhibă eliberarea de somatostatina şi promovează secreţia acidă. Studii recente indică faptul că celulele endocrine din stomac simt nutrienţii şi acidul luminal prin intermediul cililor primari de pe suprafeţele lor apicale.

Reglarea integrată a secreţiei de acid gastric

Secreţia de acid gastric între mese este scăzută. Trei faze de secreţie acidă au loc în timpul hrănirii (Figura 13-12). Faza cefalică (~30% din răspuns) a secreţiei, ilustrată pentru prima dată de experimentele elegante ale lui Pavlov, este iniţiată de vederea, mirosul, gustul şi înghiţirea alimentelor. Aceşti stimuli activează nucleul motor dorsal al nervului vagal din medulă, având ca rezultat activarea/descărcarea nervului vag şi a nervilor motori parasimpatici tributari. Stimularea are mai multe consecinţe. În corp, nervii postganglionari eliberează acetilcolină, care activează direct celulele parietale de către receptorii M3. Acetilcolina induce, de asemenea, eliberarea de histamină din celulele enterocromafine,

care stimulează secreţia de ioni H+ de către celulele parietale. În antru, stimularea vagală induce eliberarea peptidei care eliberează gastrină din fibrele postganglionare, care stimulează eliberarea de gastrină şi astfel indirect stimulează secreţia de ioni H+. Acetilcolina inhibă, de asemenea, eliberarea de somatostatina din celulele D din corp şi pilor pentru a stimula secreţia de ioni H+.

Faza gastrică (~70% din răspuns) a secreţiei este indusă de stimuli din stomac. Nervii senzitivi vagali detectează distensia gastrică cu alimente şi declanşează un reflex vagovagal în timpul căruia nervii motori vagali eliberează acetilcolină în stomac pentru a promova secreţia acidă. Proteinele şi aminoacizii parţial digeraţi stimulează eliberarea de gastrină din celulele G din pilor. Celulele G, ca şi celulele D, sunt celule endocrine de tip deschis care simt direct conţinutul stomacului. Gastrina stimulează apoi secreţia acidă. Acidificarea pilorului stimulează eliberarea de somatostatina, care inhibă secreţia acidă printr-o buclă de feedback negativ, aşa cum este descris.

În timpul fazei intestinale, produsele digestiei proteinelor, la intrarea în intestinul subţire, pot stimula eliberarea de gastrină din celulele G din duoden. Multe substanţe, în special grăsimile şi acidul, stimulează secreţia de hormoni din intestinul subţire care inhibă secreţia de acid gastric. Exemplele includ secretina şi colecistochinina.

Helicobacter pylori este o bacterie care trăieşte în stratul mucos al stomacului, unde este activă enzima ureaza, transformând ureea în CO2 şi amoniac. Amoniacul tamponează acidul luminal şi protejează organismul. H pylori secretă, de asemenea, proteine, cum ar fi CagA şi VacA, care modulează răspunsurile imune şi modifică direct căile de semnalizare ale celulelor mucoasei. Mai mult de jumătate din populaţia lumii este infectată cu H pylori. În cele mai multe cazuri, infecţia, deşi cronică, este uşoară şi nu provoacă simptome. La unii indivizi, totuşi, infecţia rămâne limitată la antru, dar duce la creşterea secreţiei de acid şi la inflamaţie simptomatică care provoacă ulceraţia stomacului sau duodenului. Aproape toate ulcerele peptice duodenale (adică, asociate acidului) şi aproximativ jumătate dintre ulcerele gastrice au infecţia cu H pylori ca cauză principală; ulcerele gastrice rămase sunt cauzate de medicamente (de exemplu, aspirina, antiinflamatoare nesteroidiene). La unii pacienţi, infecţia cronică cu Hpylori se poate răspândi în corp şi poate duce la inflamaţie cronică care declanşează moartea (atrofia) celulelor parietale şi modele modificate de diferenţiere a mucoasei (metaplazii) care cresc riscul de progresie spre cancer gastric. În anumite regiuni geografice (de exemplu, Asia de Est şi părţi din America Centrală şi de Sud), din cauza factorilor de mediu şi/sau stil de viaţă care nu au fost pe deplin elucidaţi, riscul de progresie la cancer gastric este mult mai mare decât în alte regiuni (de exemplu, Statele Unite ale Americii, Canada).

Alte secretii gastrice

Celulele principale din glandele corpului gastric secretă pepsinogen, un precursor inactiv (zimogen) al proteazei active pepsinei. Acetilcolina este principalul stimulent al secreţiei de pepsinogen, deşi alţi factori (de exemplu, gastrina) stimulează şi

secreția. Odată eliberate în lumenul stomacului, acidul gastric și pepsina preexistentă transformă pepsinogenul în pepsină. Pepsina are un pH optim de 3,0 și este astfel activă în stomac. Este o endopeptidază care începe degradarea proteinelor dietetice în peptide. Cu toate acestea, pepsina reprezintă doar 10% din digestia totală a proteinelor.

Mucinele sunt glicoproteine cu greutate moleculară mare secretate de celulele mucoase ale glandelor gastrice din corp și antru. Coloana vertebrală peptidică a mucinelor este dens populată cu lanțuri laterale de carbohidrați îmbogățite cu grupări sulfat. Mucinele se combină cu fosfolipidele, bicarbonatul și apa pentru a forma stratul de gel mucos care aderă la suprafața celulelor epiteliale ale stomacului. Acest strat acționează ca protecție fizică pentru celulele epiteliale împotriva deteriorării cauzate de măcinarea contractilă a alimentelor, precum și a substanțelor nocive precum acidul, pepsina și acizii biliari. Acetilcolina și iritația mucoasei stimulează secreția de mucină.

Celulele epiteliale ale corpului și antrului secretă ioni HCO3-. Deși secreția de HCO3- este minoră în comparație cu secreția de ioni H+, HCO3- joacă un rol major în apărarea epitelială. Ionii de HCO3- sunt prinși în gelul mucos pentru a forma un „strat neagitat" în apropierea epiteliului, unde pH-ul este 7,0 comparativ cu 1,0-3,0 în lumen. Acetilcolina și acidul intraluminal stimulează secreția de HCO3.

Factorul intrinsec este o glicoproteină secretată de celulele parietale necesară pentru absorbția vitaminei B12. Vitamina B12 (cobalamina) nu este produsă în celulele mamiferelor, iar singura sursă este dieta: carnea, peștele și produsele lactate, dar nu legumele sau fructele. În stomac, acidul și pepsina eliberează B12 din proteinele purtătoare alimentare. Mediul acid permite legarea B12 de haptocorină (factorul R), o glicoproteină produsă de glandele salivare și gastrice. Complexul B12-haptocorină intră în duoden, unde proteazele pancreatice digeră haptocorina. Factorul intrinsec liber intră și în duoden. Factorul intrinsec se combină cu B12 în mediul mai puțin acid al intestinului subțire, formând un complex rezistent la degradare pentru transportul către ileon. Receptorii specifici de pe celulele epiteliale care căptușesc ileonul leagă complexul de vitamina B12-factor intrinsec, care este preluat în celule prin endocitoză. Complexul absorbit se disociază în celulele epiteliale, iar apoi vitamina B12 se leagă de

transcobalamina II, o proteină necesară pentru exocitoză și transport la ficat. În gastrita autoimună, celulele parietale sunt distruse, ducând la o pierdere a secreției de factor intrinsec, ceea ce poate duce la deficit de vitamina B12 și anemie pernicioasă. Această anemie este cauzată de deteriorarea sintezei purinelor și timinei pentru care este necesară vitamina B12. Singura terapie de încredere este injecțiile intramusculare regulate cu vitamina B12.

MOTILITATEA GASTRICĂ

Modele de motilitate gastrică

În ceea ce privește motilitatea, regiunile proximale și distale ale stomacului sunt distincte. Corpul gastric este un rezervor pentru digestia gastrică. În timpul fiecărei deglutiții, întinderea esofagului induce un reflex vagovagal care face ca corpul gastric să se relaxeze în pregătirea pentru a primi hrana, fenomen cunoscut sub numele de relaxare receptivă. Când alimentele intră în stomac, se relaxează în continuare pentru a găzdui o masă de 1,5 L fără nicio creștere a presiunii, fenomen numit acomodare, care implică reflexe vagovagale și enterice locale. Astfel, stomacul este un rezervor pentru alimentele ingerate. Antrul stomacului este foarte musculos, iar aici contracțiile servesc la spargerea alimentelor în bucăți mai mici, facilitând astfel digestia. Sfincterul piloric controlează viteza cu care contracțiile antrale propulsează alimentele parțial digerate, sau chimul, în duoden. În timpul postului, antrul este relativ repaus, cu contracții puternice ocazionale care apar la fiecare 75-90 de minute. Aceste contractii intense, cu o durata de 5-10 min, fac parte dintr-un val general de contractii care matura intreaga lungime a tractului gastrointestinal in timpul postului: complexul mioelectric migrator. Hrănirea perturbă complexul mioelectric migrator, iar acum antrul se contractă frecvent cu o rată de aproximativ trei contracții pe minut. Aceste unde lente de contracție peristaltică provin din celulele interstițiale spontan active ale lui Cajal din zona stimulatorului cardiac din mijlocul corpului stomacului și se îndreaptă spre antr. Când potențialul de membrană al celulelor musculare se depolarizează pentru a atinge pragul, potențialul de acțiune se declanșează. Contractiile apar in timpul fazei de platou a potentialului de actiune. Gastrina și acetilcolina stimulează contracția prin creșterea mărimii și duratei potențialelor de acțiune.

Golirea gastrica

Imediat după masă, stomacul poate conține până la 1 L de material, care se varsă lent în intestinul subțire. Reglarea golirii gastrice are loc prin modificări ale motilității stomacului proximal și distal, pilorului și duodenului. Golirea gastrică este determinată de o creștere a tonusului (presiunea intraluminală) în stomacul proximal, o creștere a forței contracțiilor antrale, deschiderea pilorului și inhibarea contracțiilor segmentare duodenale.

Viteza de golire gastrica depinde de compoziția chimică și fizică a chimului care intră în duoden prin stimularea atât a căilor neuronale, cât și a celor hormonale. Solidele și lichidele se golesc cu viteze diferite: lichidele se golesc rapid, iar solidele se golesc numai după o fază de întârziere. Soluțiile acide, grăsimi și hiperosmolare care pătrund în duoden se golesc lent gastric prin stimularea mecanismelor neuronale și hormonale. Neuronii senzoriali din duoden, atât vagali, cât și spinali, răspund la nutrienți, ionii H+ și conținutul hiperosmolar al chimului. Nervii motori vagali scad contracțiile antrale, contractă pilorul și scad motilitatea gastrică proximală. Aceasta are ca rezultat inhibarea (încetinirea) feedback-ului intestinal al golirii gastrice. Principalul mediator vagal care stimulează contracția este acetilcolina. VIP și oxidul nitric sunt mediatori neuronali care inhibă contracția. Mulți hormoni eliberați de celulele endocrine din intestinul subțire au fost implicați în inhibarea prin feedback a golirii gastrice. Secretina, a cărei eliberare este stimulată de acid, inhibă contracțiile antrale și stimulează contracția sfincterului piloric pentru a încetini golirea. Colecistokinina, a cărei

eliberare este stimulată de grăsime, acționează asupra receptorilor nervilor senzoriali vagali pentru a produce un reflex vagovagal care scade golirea gastrică.

Importanța controlului sistemului nervos asupra motilității gastrice se reflectă în incidența ridicată a sindromului de dumping (greață, balonare, înroșire și diaree explozivă) care apare ca o consecință a dismotilității stomacului la unii pacienți care au suferit proceduri chirurgicale precum gastrectomia parțială sau vagotomia neselectivă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieți tipurile de celule găsite în mucoasa corpului gastric și a antrului și indicați produsele fiecărui tip de celule.

Care sunt rolurile stomacului proximal și distal?

Descrieți baza ionică a secreției de HCl din celulele parietale gastrice.

Numiți un neurotransmițător, un hormon și un agent paracrin care stimulează secreția acidă din celulele parietale.

Numiți o peptidă care inhibă secreția acidă din celulele parietale.

Descrieți mecanismele fazelor cefalice, gastrice și intestinale ale secreției de acid gastric.

Numiți două tipuri de medicamente cu mecanisme de acțiune distincte care pot fi utilizate pentru a trata hipersecreția de acid gastric.

Care este rolul celulei parietale în absorbția vitaminei B12?

Descrieți două procese prin care mucoasa gastrică este protejată de acidul din lumen.

Care sunt modelele de motilitate în corpus și antru?

Cum afectează compoziția digestei din lumenul intestinului subțire rata de golire gastrică?

VEZICA BILIARĂ

Anatomie și histologie

Vezica biliară este un sac muscular cu un volum de repaus de aproximativ 50 ml care se află pe suprafața inferioară a ficatului. Este conectat la sistemul biliar hepatic prin canalul cistic, care duce la canalul biliar comun a cărui deschidere în duodenul proximal este controlată de sfincterul lui Oddi. Canalul biliar comun și canalul pancreatic se unesc de obicei doar proximal de acest sfincter.

Fiziologie

Secreția biliară

Bila, care este produsă de ficat, curge în canalul hepatic şi în vezica biliară prin canalul cistic. Este depozitat acolo până când contracţia vezicii biliare este stimulată pentru a expulza conţinutul vezicii biliare înapoi prin canalul cistic în canalul biliar comun şi prin sfincterul lui Oddi în duoden. Stimulii pentru contracţia vezicii biliare şi relaxarea sfincterului Oddi, necesari pentru fluxul biliar adecvat, includ atât hormoni, cât şi inputuri neuronale. Grăsimea din intestin stimulează secreţia de hormon CCK din celulele I. CCK face ca vezica biliară să se contracte şi sfincterul lui Oddi să se relaxeze. În funcţie de cât timp rămâne în vezica biliară, bila devine concentrată. Compoziţia bilei este modificată în continuare de producţia de mucină sub controlul prostaglandinelor şi de saturaţia colesterolului biliar controlată parţial de estrogeni. Cele mai proeminente tulburări ale vezicii biliare implică formarea de calculi biliari (vezi discuţia ulterioară).

INTESTUL SUBTIRES

Anatomie şi histologie

Se pot distinge trei regiuni de-a lungul lungimii de aproximativ 6-7 m a intestinului subţire. Sfincterul piloric marchează începutul duodenului, care este în mare parte retroperitoneal, fixat în locaţia sa şi cu lungimea de 20-25 cm. Din cauza acestui sfincter, conţinutul stomacului intră în mod normal în duoden în stropi mici care conţin particule mici în suspensie. În duoden, conţinutul gastric este amestecat cu secreţiile căii biliare comune şi ale ductului pancreatic. Dincolo de duoden, intestinul subţire este mobil şi suspendat în cavitatea peritoneală de un mezenter. Cele două cincimi proximale se numesc jejun. Cele trei cincimi distale se numesc ileon, care se termină la valva ileocecală la începutul intestinului gros.

Cele mai frapante caracteristici structurale macroscopice ale intestinului subţire sunt numeroasele vilozităţi (proiecţii ale mucoasei în lumenul intestinului care măsoară aproximativ 1 mm înălţime) (Figura 13-13). Fiecare vilozitate conţine o singură ramură terminală a arborelui arterial, venos şi limfatic. Vilozităţile cresc capacitatea de absorbţie de 5 ori şi permit transferul eficient către sistemul circulator al substanţelor absorbite din lumenul intestinal de către enterocite (celulele epiteliale de suprafaţă). Prin microscopie electronică, fiecare enterocit conţine 3000-5000 de microvilozităţi, evaginări ale membranei plasmatice pe partea apicală a celulei care măresc şi mai mult suprafaţa de absorbţie de 200 de ori. Multe enzime digestive exprimate de celulele epiteliale intestinale sunt situate la vârfurile acestor microvilozităţi. Ca grup, aceste microvilozităţi dens împachetate formează o „graniţă de perie” îndreptată spre lumenul intestinal.

B Intestinul gros Haustra

Celula stem/progenitoare

FIGURA 13—13 Anatomia şi histologia intestinului subţire şi gros. (Redesenat, cu permisiune, din

Boron WF şi colab., eds. Fiziologie medicală, ed. a II-a. Saunders Elsevier, 2009. Copyright © Elsevier.)

Invaginările epiteliului intestinal în perete, numite criptele lui Lieberkuhn, înconjoară vilozităţile. Aceste structuri sunt locaţia celulelor stem intestinale epiteliale şi a fiicelor lor proliferative care împreună produc în mod constant noi celule epiteliale diferenţiate care formează căptuşeala epitelială a intestinului. Fiecare criptă intestinală subţire conţine celule stem tetrapotenţiale la sau în apropierea bazei criptei care produce cele patru tipuri de celule epiteliale mature: enterocite absorbante, celule caliciforme secretoare de mucus, celule enteroendocrine secretoare de hormoni şi peptide antimicrobiene şi celule Paneth secretoare de factor de creştere. Enterocitele, celulele caliciforme şi celulele enteroendocrine migrează din cripte şi pe vilozităţi adiacente. Aceste celule mor apoi prin apoptoză la vârfurile vilozităţilor şi sunt extrudate în lumenul intestinului; durata medie de viaţă a acestor celule este de aproximativ 4-6 zile. Pe de altă parte, celulele Paneth trăiesc mult mai mult (~60 de zile) şi migrează la baza criptei unde sunt în contact strâns cu celulele stem epiteliale.

S-a apreciat din ce în ce mai mult că suprafeţele externe şi interne ale corpului uman sunt locuite de microbi comensali care nu sunt simpli pasageri, ci îndeplinesc de fapt funcţii critice. În intestinul subţire adult, o populaţie mare şi diversă de microbi comensali locuieşte în lumen. Majoritatea acestor microbi sunt bacterii, iar principalele fili reprezentate sunt Bacteroides şi Firmicutes. Majoritatea acestor microbi sunt anaerobi (capabili de a trăi în absenţa oxigenului). Densitatea creşte dramatic în lumenul intestinului (de la sute pe mililitru în duoden la trilioane pe mililitru în colon). Aceste bacterii funcţionează pentru a ajuta la digestia carbohidraţilor complecşi. Pe baza studiilor efectuate în organisme fără germeni, se estimează că această microbiotă intestinală măreşte capacitatea noastră de a extrage nutrienţi din alimente cu până la 30%. Microbiota joacă, de asemenea, roluri cheie în antrenarea sistemului imunitar al mucoasei şi dezvoltarea vaselor de sânge din intestin. Populaţiile microbiene cel mai strâns asociate cu mucoasa par a fi destul de distincte de cele asociate cu lumen şi includ mulţi membri ai familiilor Lachnospiraceae şi Ruminococcaceae. Funcţionând în mod cooperant, aceşti microbi formează o barieră critică pentru agenţii patogeni. Mai mult, bacteriile nu sunt singurele microorganisme comensale din intestin: Archaea (microorganisme unicelulare fără nuclee), ciupercile şi viruşii sunt în mod normal prezente în lumenul intestinului. În cele mai multe cazuri, rolurile lor sunt încă nedefinite.

Digestia şi absorbţia în intestinul subţire

Intestinul subţire este locul principal de digestie şi locul principal de absorbţie a nutrienţilor. Astfel, este oportun să trecem în revistă toate etapele digestiei în tractul gastro-intestinal şi apoi să luăm în considerare mecanismele prin care nutrienţii sunt absorbiţi.

Carbohidraţi

Carbohidraţii, care sunt prezenţi în principal în dietă ca polizaharide şi dizaharide, trebuie digeraţi în monozaharide pentru absorbţie. Microbii intestinali (în special, Bacteroides spp) conţin un repertoriu mare de glicozide hidrolaze care ajută la descompunerea polizaharidelor complexe din plante. Aceasta este o funcţie benefică importantă a microbilor intestinali comensali. Alfaamilazele din secreţiile salivare şi pancreatice scindează legăturile interioare de glucoză a-1,4 din polimerii mari de amidon pentru a forma fragmente (disaharide, trizaharide şi oligozaharide). Oligozaharidazele şi dizaharidazele din marginea periei a enterocitelor digeră fragmente mici în monozaharide, glucoză, galactoză şi fructoză. Glucoza şi galactoza, împreună cu doi ioni Na+, sunt absorbite prin membrana apicală a enterocitelor de către acelaşi transportor, SGLT1. Are loc şi captarea pasivă a apei, menţinând osmolalitatea pe ambele părţi ale membranei celulare. Extrudarea Na+ din membrana bazolaterală de către Na+-K+ ATPaza oferă un gradient electrochimic de Na+ care conduce absorbţia glucozei şi galactozei împotriva gradienţilor lor de concentraţie. Fructoza este absorbită în celulă prin difuzie facilitată prin membrana apicală de către un transportor diferit, GLUT-5. Toate cele trei hexoze părăsesc celula prin difuzie facilitată printr-un transportor comun, GLUT-2, situat în membrana bazolaterală.

Intoleranţa la lactoză este cea mai frecventă problemă a digestiei carbohidraţilor. Rezultă în principal din reducerea activităţii lactază la adulţi. Lactaza este exprimată în mod normal la niveluri ridicate în jejunul la nou-născuţi şi sugari. În multe părţi ale lumii, nivelurile de lactază sunt reduse treptat după înţărcare. Cu toate acestea, nivelurile de lactază nu scad semnificativ la populaţiile în care produsele lactate reprezintă o parte importantă a dietei adulţilor. Activitatea lactază limitează rata pentru digestia lactozei la majoritatea adulţilor din alte regiuni ale lumii. Dacă lactază este deficitară, lactoza nedigerată nu este absorbită. Lactoza neabsorbită reţine apa în lumen pentru a menţine osmolalitatea chimului echivalentă cu cea a plasmei. Această retenţie de lichid provoacă dureri abdominale (crampe), greaţă şi diaree. Fermentarea bacteriană a lactozei în intestinul subţire distal şi colonul exacerbează şi mai mult aceste simptome.

Mutaţiile genei care codifică SGLT1 afectează absorbţia glucozei şi galactozei la unii pacienţi. Persoanele afectate dezvoltă diaree atunci când consumă zaharuri absorbite în mod normal de SGLT1, din cauza defectelor de absorbţie a Na+, monozaharidelor şi apei. În schimb, fructoza, care este absorbită de GLUT-5, nu provoacă diaree.

Proteinele

Proteinele care intră în intestin provin din dietă şi, de asemenea, din celulele eliminate din mucoasă. Digestia proteinelor începe în stomac prin acţiunea pepsinei, dar cea mai mare parte a digestiei proteinelor are loc în lumenul duodenului şi al jejunului prin acţiunea proteazelor pancreatice (tripsină, chimotripsină, carboxipeptidaze), producând mici oligopeptide şi aminoacizi liberi. Peptidazele de pe suprafeţele celulelor epiteliale intestinale sunt necesare pentru digestia oligopeptidelor mai mari pentru a produce peptide mai mici şi aminoacizi suplimentari. Dipeptidele şi tripeptidele sunt absorbite în enterocite prin cotransport activ secundar cu ionii H+ de către cotransportatorul oligopeptidic, PepTl. Ionii H+ din lumen sunt furnizaţi de un transportor Na+-K+ în membrana apicală. Absorbţia aminoacizilor din lumen are loc prin mai mulţi transportatori diferiţi. Fiecare transportor este specific pentru diferite grupe de lanţuri laterale: acid, bazic, neutru şi imino. Absorbţia majorităţii aminoacizilor în enterocite este cuplată cu cotransportul cu ionii Na+ conduşi de Na+-K+ ATPaza din membrana bazolaterală. Dipeptidele şi tripeptidele absorbite sunt hidrolizate la aminoacizi în enterocite de către peptidaze citosolice independente. Aminoacizii ies din celulă prin membrana bazolaterală prin transportori de aminoacizi independenţi de cationi. Sugarii pot absorbi proteinele prin endocitoză, oferind un mecanism de transfer al imunoglobulinelor şi, prin urmare, imunitate pasivă, de la mamă la copil.

Lipidele

Trigliceridele constituie aproximativ 90% din lipidele alimentare; colesterolul, fosfolipidele, sfingolipidele, acizii graşi şi vitaminele liposolubile formează echilibrul. Lipidele alimentare sunt mai întâi emulsionate prin digestie mecanică (mestecare, contracţii antrale, segmentare), care produce picături fine suspendate în lichid apos. Digestia lipidelor începe în stomac prin acțiunea combinată a lipazei linguale înghiţite din glandele salivare şi a lipazei gastrice secretate de celulele principale ale glandei gastrice din fund. Aceste lipaze transformă trigliceridele în acizi graşi şi digliceride. Majoritatea digestiei lipidelor au loc în duoden şi jejun. Lipidele din lumen formează micelii ca urmare a proprietăţilor de emulsionare ale sărurilor biliare, fosfolipidelor şi contracţiilor de amestec ale stomacului şi intestinului. Cea mai importantă enzimă în digestia lipidelor este lipaza pancreatică. Lipaza este secretată ca o enzimă activă, dar activitatea completă necesită un pH alcalin şi legarea la un cofactor numit colipază. Procolipaza este, de asemenea, secretată în sucul pancreatic şi este transformată în colipază de către tripsină în lumenul intestinal. Lipaza este activă numai la interfaţa cu apa uleioasă a picăturilor de trigliceride. Colipaza promovează legarea lipazei la suprafaţa micelilor şi, prin urmare, facilitează digestia. Lipaza scindează legăturile de ester al acizilor graşi în poziţiile 1 şi 3 ale coloanei vertebrale de glicerol a trigliceridelor pentru a produce acizi graşi liberi şi o 2-monogliceridă.

Bariera majoră în calea absorbţiei lipidelor este un strat neagitat de pe suprafaţa enterocitelor care nu este uşor amestecat cu lichidul în vrac din lumenul intestinal din cauza suprafeţei foarte contorte a epiteliului. Acizii graşi cu catenă scurtă şi medie care sunt solubili în apă şi acizii graşi cu lanţ lung, monogliceridele, lizofosfolipidele şi colesterolul din micelii difuzează prin stratul neagitat la suprafaţa enterocitelor. Secreţia de protoni creează

un micromediu acid la suprafaţa enterocitelor şi favorizează protonarea acizilor graşi. Acizii graşi protonaţi (neîncărcaţi), monogliceridele, lizofosfolipidele şi colesterolul părăsesc miceliile. Fiind protonaţi şi astfel solubili în lipide, ele difuzează uşor în celulă. Acizii graşi cu lungimea mai mică de 10 atomi de carbon pot trece prin celule şi pot intra direct în sânge. Absorbţia acizilor graşi cu lanţ lung (şi a unor fosfolipide) pare să fie mediată de o proteină transportoare specializată de acizi graşi: proteina de legare a acizilor graşi din membrană microviloasă. În enterocite, acizii graşi cu lanţ lung se leagă de proteinele care leagă acizii graşi care transportă acizii graşi cu lanţ lung nou absorbiţi către reticulul endoplasmatic neted pentru reasamblare în trigliceride cu 2-monogliceride absorbite. Trigliceridele, esterii de colesterol şi fosfolipidele sunt combinate cu proteine specifice în aparatul Golgi al enterocitelor şi asamblate în chilomicroni, care sunt exportaţi din membrana bazolaterală a celulei. Ele intră în sistemul limfatic prin canalele mari intraendoteliale şi ulterior sunt livrate în fluxul sanguin. În timpul unei circulaţii relativ scurte, ele sunt parţial lipolizate de lipazele de suprafaţă celulară şi dobândesc mai multe componente proteice. Ficatul este principala destinaţie pentru resturile de chilomicroni. Reţineţi că chilomicronii servesc ca transportatori primari ai vitaminelor liposolubile în circulaţie.

Fluide şi electroliţi

Intestinul subţire este locul principal de absorbţie a apei. Apa se deplasează în şi din lumenul intestinului pentru a-şi menţine conţinutul izo-osmotic cu plasma. Transportul apei în ambele direcţii este astfel pasiv, fiind secundar şi proporţional cu mişcarea ionilor (în special a ionilor Na+ şi Cl-) şi a nutrienţilor. În intestinul subţire, absorbţia de apă este cea mai mare în celulele epiteliale mature de la vârfurile viloase. Secreţia de apă este cea mai mare în celulele imature din criptele viloase. Cea mai mare parte a trecerii apei (şi a ionilor) are loc prin transport transcelular prin acvaporine, o familie de canale de apă. Există, de asemenea, un anumit transport paracelular de apă şi ioni. Celulele epiteliale care căptuşesc tractul GI sunt interconectate prin joncţiuni strânse. Joncţiunile sunt oarecum neetanşe, permiţând unora dintre ape şi ioni mici să se deplaseze între lumen şi mucoasă prin transport paracelular. Rezistenţa joncţiunilor strânse este un determinant important al gradului relativ în care are loc transportul transcelular, iar această rezistenţă variază în intestine. Joncţiunile strânse sunt cele mai permeabile în duoden şi jejun, devenind progresiv mai puţin permeabile (mai strânse) în ileon şi colon. Ionii mai mari şi substanţele organice dizolvate sunt mai restricţionate în mişcarea lor prin joncţiuni strânse.

Jejunul este locul principal de absorbţie a ionilor de Na+. Absorbţia Na+ este preponderent transcelulară, fie prin cotransport cu substanţe nutritive (zaharuri, aminoacizi), fie prin schimb Na+-K+. Există şi absorbţie paralelă de Na+ şi Cl- pe o cale paracelulară. Ionii HCO3- sunt secretaţi în duodenul proximal, dar în jejun, ionii HCO3- şi Cl- sunt absorbiţi în cantităţi mari. În ileon, HCO3- este secretat şi Cl- este absorbit. Absorbţia ionilor K+ din lumenul intestinului subţire are loc în principal prin transport paracelular pasiv. Transportorul de glucoză cuplat cu Na+ (SGLT1) din membrana apicală a intestinului subţire preia doi ioni de Na+ cu fiecare moleculă de glucoză. Această proprietate este esenţială pentru dezvoltarea unor soluţii terapeutice eficiente de rehidratare orală care conţin glucoză, Na+, Cl- şi HCO3-

pentru a îmbunătăți absorbția de apă și electroliți în timpul diareei severe (de exemplu, holera).

Absorbția electroliților și a apei este reglată de hormoni și neurotransmițători. De exemplu, angiotensina II și aldosteronul, care sunt generate și eliberate în timpul deshidratării, promovează absorbția NaCl în intestin.

Secretia in intestinul subtire

Celulele criptelor din Lieberkuhn sunt locuri importante de secreție de electroliți și apă. Na+-K+ ATPaza din membrana bazolaterală a celulelor epiteliale asigură gradienții electrochimici pentru transportul activ secundar și difuzia altor ioni. Un transportor Na-K-2Cl- în membrana bazolaterală mediază absorbția ionilor Na+, Cl- și K+ în celulă (Figura 13-14). Acesta este un exemplu de transport activ secundar: Odată cu intrarea ionilor de Na+, un gradient electrochimic conduce la absorbția ionilor K+ și Cl- împotriva gradienților electrochimici. Excesul de ioni K+ părăsește celula prin canalele K+ bazolaterale care pot fi reglate de Ca2+ și cAMP. Ionii de Cl- difuzează prin membrana apicală a enterocitelor și în lumenul intestinal printr-un canal de Cl- care este reglat de cAMP. Această secreție electrogenă de ioni de Cl- oferă o mică sarcină negativă lumenului în raport cu lichidul interstițial, care conduce secreția de ioni de Na+ pe o cale paracelulară. Apa urmează căi transcelulare și paracelulare pentru a menține izo-osmolalitatea cu plasma. Rezultatul net este astfel secreția de NaCl și apă.

FIGURA 13-14 Mecanisme de secreție de lichid și electroliți de către celulele epiteliale ale criptelor intestinale. Sus: Baza ionică a secreției ionilor de Cl- și Na+. De jos: Reglarea secreției de fluid și electroliți de către neuronii submucoși și mastocitele laminei propria. Mastocitele activate eliberează histamina, care fie acționează direct asupra celulelor epiteliale, fie acționează asupra neuronilor submucoși pentru a stimula eliberarea de acetilcolină, care acționează apoi asupra celulelor epiteliale.

Secreția de lichid și electroliți îndepărtează produsele bacteriene și toxinele de la suprafața epiteliului și astfel joacă un rol în apărarea mucoasei. Numeroase substanțe, denumite secretagogi, stimulează secreția de lichid și electroliți atât în sănătate, cât și în boli (vezi Figura 13-14). Secretagogii neurotransmițătorilor din plexul submucos includ VIP și acetilcolina. Secretagogii paracrini includ bradikinina, serotonina, histamina și prostaglandinele. Unele produse din celulele imune stimulează indirect secreția, acționând asupra neuronilor submucoși pentru a induce eliberarea de acetilcolină sau VIP, care acționează apoi asupra enterocitelor pentru a stimula secreția. Secretagogii luminosi includ toxine bacteriene. O toxină din holeră modifică proteinele G și, prin urmare, activează permanent adenilil ciclaza și crește nivelurile intracelulare de cAMP. Activarea puternică a canalelor apicale de Cl- ale celulelor criptei are ca rezultat o secreție masivă de ioni de Cl- și,

în consecinţă, de apă şi ioni de Na+. Pacienţii cu holeră pot excreta până la 20 L de diaree pe zi, ducând la deshidratare rapidă şi moarte. Un tratament ieftin şi eficient este rehidratarea orală cu soluţii care conţin glucoză. Glucoza determină cotransportatorul de sodiu-glucoză să transporte ambele molecule în enterocite şi, împreună cu ele, clorura şi apă, compensând astfel efluxul de fluid mediat de toxina bacteriană. Deoarece aceşti cotransportatori lipsesc în colon, capacitatea sa maximă de absorbţie (5 L/zi) este considerabil mai mică decât cea a intestinului subţire (12 L/zi).

Un tip de canal ionic Cl- din membrana apicală este codificat de gena pentru fibroza chistică şi este numit regulatorul conductanţei fibrozei chistice (CFTR). CFTR-ul este exprimat în multe celule epiteliale din organism. Mutaţiile din canal au ca rezultat plierea necorespunzătoare şi degradarea prematură a proteinei canalului. Secreţia de ioni de Cl- şi, în consecinţă, de ioni de Na+ şi apă, este diminuată. În căile respiratorii, acest lucru are ca rezultat producerea de secreţii groase care afectează ventilaţia.

Motilitatea intestinului subţire

Activitatea electrică a muşchiului intestinului subţire

În duodenul uman, undele lente apar la o frecvenţă de 11-13/min. Frecvenţa undelor lente scade până la ileon. Undele lente pot fi asociate sau nu cu potenţialele de acţiune. În intestin, undele lente singure nu provoacă contracţii. Cu toate acestea, atunci când potenţialele de acţiune se declanşează, ele dau naştere la contracţii puternice, dar foarte localizate, a căror magnitudine depinde de frecvenţa potenţialelor de acţiune. Undele lente sunt în întregime intrinseci: sunt generate în intestin şi depind probabil de potenţialele instabile ale membranei celulelor interstiţiale ale lui Cajal. Frecvenţa cu care se declanşează potenţialele de acţiune depinde de excitabilitatea celulelor musculare, care este influenţată de hormonii circulanţi, nervii extrinseci şi sistemul nervos enteric.

Activitatea mecanică a muşchiului intestinului subţire

În perioadele de post, intestinul este liniştit. Cu toate acestea, la fiecare 90-120 de minute, există explozii de potenţiale de acţiune în mușchi care induc valuri de contracţie care durează aproximativ 5 minute. Aceste complexe mioelectrice migratoare au nevoie de 90 de minute pentru a traversa intestinul subţire. În momentul în care complexul mioelectric migrator ajunge la ileon, un altul începe în stomac. Aceste valuri de contracţie curăţă intestinul subţire de conţinutul său, acţionând ca o „menaj” pentru a menţine lumenul relativ curat, minimizând astfel creşterea excesivă a bacteriilor (Figura 13-15). Complexul mioelectric migrator este asociat cu nivelurile ciclice ale motilinei, un hormon peptidic cu 22 de aminoacizi secretat de celulele endocrine din duoden. Motilin poate acţiona asupra sistemului nervos enteric pentru a regla complexul mioelectric migrator. Eliberarea sa pare a fi sub control neuronal, deşi conţinutul luminal poate stimula, de asemenea, eliberarea de motilină. Efectul motilinei este de a stimula contracţia muşchiului neted gastric şi intestinal în perioada interdigestivă dintre mese.

O 12345678

Timp (h)

FIGURA 13-15 Activitatea mecanică a intestinului subţire în timpul postului şi după hrănire. Înregistrările sunt ale presiunilor intraluminale măsurate în regiunile indicate ale intestinului unui câine conştient. Complexele mioelectrice migratoare în stare de post sunt perturbate de hrănire, ceea ce induce segmentare şi contracţii peristaltice. (Redesenat, cu permisiunea, din Boron WF et al, eds. Medical Physiology, a 2-a ed. Saunders Elsevier, 2009. Copyright © Elsevier.)

În timpul hrănirii, complexele mioelectrice migratoare încetează, probabil din cauza acţiunii hormonilor vagi şi intestinali, cum ar fi gastrina şi colecistokinina (vezi Figura 13-15). Complexele mioelectrice migratoare sunt înlocuite cu contracţii fazice care sunt scurte (câteva secunde la fiecare loc) şi limitate la lungimi scurte de intestin (câţiva centimetri). Contracţiile fazice servesc atât la amestecarea, cât şi la propulsarea alimentelor prin intestinul subţire. Contracţiile ritmice segmentate asigură activitatea de amestecare locală majoră în intestinul subţire. În acest proces, un segment scurt se contractă în timp ce segmentele adiacente sunt relaxate. Apoi, segmentul contractat se relaxează în timp ce segmentele adiacente relaxate anterior se contractă. Pe măsură ce aceste contracţii se alternează, chimul este forţat în ambele direcţii, amestecat cu secreţiile celulare şi adus în contact cu celulele care căptuşesc lumenul. Undele scurte de peristaltism propulsează chimul distal, amestecând chimul în segmente succesive şi propulsându-l prin intestin.

Reflexul peristaltic

Stimularea chimică sau mecanică localizată a intestinului subţire are ca rezultat o contracţie pe partea orală a stimulului şi o relaxare pe partea anală. Aceste răspunsuri sunt controlate de sistemul nervos enteric. Neuronii senzoriali care răspund la substanţe chimice (de exemplu, acizi) sau stimuli mecanici (mângâierea mucoasei sau întinderea muşchiului cu un bolus de digestă) activează interneuronii ascendente excitatori, care apoi inervează neuronii motori excitatori (Figura 13-16). Aceşti neuroni eliberează neurotransmiţători excitatori, acetilcolină şi substanţa neuropeptidică P, care activează receptorii de pe celulele musculare circulare pentru a declanşa contracţia. De asemenea, neuronii senzoriali excită interneuronii descendenţi care inervează neuronii motor inhibitori. Ei, la rândul lor, eliberează neurotransmiţători inhibitori, VIP şi oxid nitric, care relaxează muşchii circulari.

FIGURA 13-16 Reflexul peristaltic al intestinului subţire. Nervii senzoriali enterici detectează stimularea chimică sau mecanică a mucoasei sau întinderea stratului muscular. Semnalele sunt transmise pe cale orală sau anală de către interneuroni. Nervii motori excitatori eliberează acetilcolină (ACh) şi substanţa P (SP), care provoacă contracţia musculară pe partea orală a stimulului. Nervii motori inhibitori

eliberează peptidă intestinală vasoactivă (VIP) şi oxid nitric (NO), care provoacă relaxarea musculară pe partea anală a stimulului.

Medicamentele opioide precum morfina, care sunt foarte eficiente pentru ameliorarea durerii cronice (de exemplu, durerea canceroasă), au efectul secundar dăunător de a inhiba motilitatea intestinului subţire. Opioidele acţionează asupra nervilor enterici pentru a inhiba secreţia de neurotransmiţători excitatori pentru a inhiba astfel peristaltismul. Inhibarea motilitatii incetineste tranzitul intestinal, permitand o absorbtie mai completa, astfel incat volumul care intra in colon este diminuat si rezulta constipatie.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi reflexul hormonal prin care grăsimea din intestin stimulează secreţia de bilă.

Descrieţi mecanismul prin care glucoza este absorbită prin membranele apicale şi bazolaterale ale unui enterocit.

Care este mecanismul de absorbţie a tripeptidelor într-o celulă epitelială intestinală?

Care este rolul bilei în absorbţia lipidelor în intestin?

Enumeraţi trei mecanisme generale de absorbţie a ionilor de Na+ în intestinul subţire.

Descrieţi mecanismul secreţiei de fluid şi electroliţi în criptele din Lieberkuhn.

Numiţi doi neurotransmiţători care sunt secretagogi.

Cum anumite toxine bacteriene stimulează secreţia de fluid şi electroliţi în criptele din Lieberkuhn?

Descrieţi modelul motilităţii intestinale în timpul postului şi după hrănire.

Numiţi un hormon care menţine tiparul de motilitate în post şi unul care induce modelul alimentat de motilitate în intestinul subţire.

Numiţi neurotransmiţătorii care mediază membrele ascendente şi descendente ale reflexului peristaltic.

COLON

Anatomie şi histologie

Colonul adult are 1,0-1,5 m lungime. Diferitele sale segmente (cecum; colon ascendent, transversal, descendent şi sigmoid; şi rect) sunt implicate în absorbţia apei şi a electroliţilor; secretarea mucusului; şi formarea, propulsarea şi depozitarea materialului neabsorbit (fecale). Colonul este, de asemenea, casa majorităţii microbilor intestinali.

Suprafaţa colonului constă dintr-un epiteliu columnar fără vilozităţi şi puţine pliuri, cu excepţia rectului distal (vezi Figura 13-13). Celulele epiteliale includ celule absorbante şi conţin microvilozităţi pe suprafaţa lor, precum şi celule caliciforme care secretă mucus. Criptele colonice conţin celule caliciforme, celule endocrine, celule absorbante şi celule stem epiteliale. Ca şi în intestinul subţire, celulele stem şi celulele lor progenitoare fiice servesc la refacerea celulelor diferenţiate ale epiteliului care se răstoarnă continuu de-a lungul vieţii.

Digestia şi absorbţia în colon

Digestia în colon are loc ca o consecinţă a acţiunii microbiotei colonice. Acizii graşi cu lanţ scurt eliberaţi prin acţiunea microbiană asupra fibrelor alimentare sunt o sursă importantă de energie pentru colon. Mai important, aceşti acizi graşi cu lanţ scurt promovează supravieţuirea epiteliului colonic sănătos în timp ce induc apoptoza (moartea celulară programată) în celulele epiteliale care progresează spre transformarea malignă.

Absorbţia fluidelor şi a electroliţilor a fost bine studiată şi este o funcţie majoră a colonului. Până la 5 L de apă pot fi absorbiţi pe zi în epiteliul colonului. Mai mult, epiteliul colonic poate prelua sodiu, de asemenea, împotriva unui gradient de concentraţie considerabil. Aldosteronul, un hormon implicat în homeostazia fluidelor şi electroliţilor, creşte conductanţa colonică a sodiului ca răspuns la epuizarea volumului, jucând astfel un rol important în menţinerea echilibrului fluidelor şi electroliţilor.

Secretia in Colon

Produşii secretori majori ai colonului sunt proteinele mucinei produse şi secretate de celulele caliciforme care se află în stratul epitelial. Mucinele sunt proteine cu greutate moleculară foarte mare (mai ales datorită glicozilării extinse). În lumenul colonului, acestea sunt hidratate şi formează un strat deasupra celulelor epiteliale. Acestea servesc la lubrifierea şi prevenirea lipirii părţilor opuse ale tubului intestinal (primând astfel tubul). În plus, mucinele participă la imunitatea înnăscută. Ca peptide antimicrobiene legate de imunoglobuline care sunt secretate în lumen, mucinele formează o barieră pentru microbii intestinali şi agenţii patogeni.

Motilitatea colonului

Spre deosebire de stomac şi intestinul subţire, colonul este rareori inactiv, deşi activitatea sa este mai puţin uşor de caracterizat decât cea a stomacului, care are modelul cunoscut sub numele de relaxare receptivă, sau decât cea a intestinului subţire, care prezintă modelul cunoscut sub numele de complex motor migrator şi acţiune segmentară înainte şi înapoi. Cu toate acestea, unele modele sunt perceptibile, cum ar fi reflexul gastrocolic (peristaltismul de masă colonică după masă). Tulburările de motilitate colonică sunt complicaţii frecvente ale neuropatiei autonome la pacienţii cu diabet zaharat şi pot provoca tulburări gastro-intestinale severe. Continenţa scaunului necesită contracţia muşchiului puborectal şi a sfincterului anal. Defecarea presupune relaxarea puborectalului de catre nervii parasimpatici sacrali, rezultand o indreptare a unghiului anorectal. Distensia rectală are ca rezultat relaxarea sfincterului intern şi extern mediată de simpatic.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum diferă motilitatea colonului de motilitatea intestinului subțire?

Care este principalul produs secretor al colonului?

Ce volum de apă este capabil să absoarbă colonul pe zi?

Prezentare generală asupra tulburărilor gastrointestinale

TULBURĂRI DE MOTILITATE

Tulburările de motilitate afectează toate regiunile majore ale tractului gastro-intestinal. Deoarece motilitatea tractului GI este un rezultat complex al contracției mușchilor netezi sub control neuronal și hormonal, motilitatea anormală a tractului GI poate apărea prin deteriorarea mușchilor netezi GI sau a mecanismelor neuronale și hormonale prin care este controlat, sau ambele. Un exemplu de afectare musculară care duce la motilitate anormală este observată în strictura esofagiană ca urmare a ingestiei caustice sau a refluxului acid. Controlul neuronal anormal al motilității este observat în acalazia esofagiană. Tulburările de motilitate esofagiană sunt de obicei caracterizate prin disfagie și odinofagie. Un exemplu de defect neuronal care afectează motilitatea este boala Hirschsprung. Acești pacienți sunt de obicei mai tineri de 2 ani și fie sunt prezentați după naștere cu incapacitatea de a trece meconiul, fie mai târziu cu constipație severă. Defectul structural este o lipsă de neuroni mienterici în colonul distal din cauza unui defect congenital prin care migrarea celulelor precursoare ale crestei neurale nu are loc în mod corespunzător.

Tulburările de motilitate ale stomacului includ gastropareza ca o complicație a diabetului zaharat și dismotilitatea ca o consecință a intervenției chirurgicale la stomac, fie din rezecția unei părți a stomacului, fie din vagotomie. Vagotomia presupune secțiunea chirurgicală a trunchiurilor nervului vag, care previne secreția acidă stimulată de vag și reglarea motilității gastrice. Înainte de disponibilitatea antagoniștilor receptorilor H2 de histamină și a IPP, vagotomia selectivă a stomacului a fost utilizată ca tratament pentru hipersecreția de acid gastric. Vagotomia este încă uneori efectuată ca tratament pentru sindromul Zollinger-Ellison (adică hipersecreția acidă și boala severă de ulcer peptic cauzată de o tumoare care secretă gastrină). În stenoza pilorică hipertrofică, alimentele nu pot trece liber din stomac din cauza îngustării spasmodice a orificiului piloric cauzată de hipertrofia musculaturii pilorice. Este mai frecventă la băieți și se prezintă la scurt timp după naștere cu vărsături nonbilioase. Este ușor de gestionat chirurgical.

Simptomele și semnele tulburărilor de motilitate din stomac depind de cauza lor. Deoarece vagotomia taie fibrele care influențează sistemul nervos enteric, precum și fibrele destinate care influențează secreția acidă, o complicație clasică a vagotomiei este motilitatea gastrică dezordonată. Acest lucru se poate prezenta clinic fie ca obstrucție parțială a ieșirii, fie ca golirea prea rapidă a conținutului gastric în duoden, cu modificări fluide și simptome vasomotorii („sindromul de dumping”). Uneori, totuși, pacienții pot dezvolta simptome de distensie a stomacului, greață, sațietate precoce și vărsături care sugerează obstrucția

parţială a ieşirii gastrice. Pentru a ameliora aceste din urmă simptome, se face piloroplastie (separarea fibrelor sfincterului piloric) pentru a face sfincterul mai puţin competent, astfel încât alimentele să poată trece mai uşor în duoden. Neuropatia intrinsecă (de exemplu, în diabetul zaharat) are ca rezultat întârzierea golirii gastrice, greaţă, vărsături şi constipaţie, mai degrabă decât sindromul clasic de dumping. Baza patofiziologică pentru aceste diferenţe este necunoscută.

În intestinul subţire şi colon, motilitatea dezordonată apare în sindromul colonului iritabil. Sindromul intestinului iritabil se caracterizează prin episoade recurente de durere abdominală, balonare şi diaree alternând cu constipaţie în absenţa bolilor organice detectabile şi a anomaliilor structurale. Cauza acestei afecţiuni este încă neclară.

TULBURĂRI DE SECREŢIE

Tulburările de secreţie recunoscute clinic implică producţia de acid, factor intrinsec sau mucus de către stomac; enzime digestive şi bicarbonat de către pancreas; bilă de către ficat; şi apă şi electroliţi de intestinul subţire ca răspuns la secretagogi.

Fie secreţia acidă gastrică crescută, fie diminuarea apărării mucoasei pot predispune la dezvoltarea ulcerului peptic. Ulcerele reprezintă regiuni discrete de eroziune prin întreaga mucoasă. Leziunile induse de acid pot apărea sub formă de ulcer fie în stomac (ulcer gastric), fie în prima parte a intestinului subţire (ulcer duodenal). Leziunile induse de acid pot apărea, de asemenea, sub formă de inflamaţie mai difuză şi mai puţin delimitată oriunde de-a lungul tractului gastro-intestinal de la esofagul inferior prin duoden. Se pare că secreţia acidă crescută, aproape întotdeauna în contextul infecţiei cu H pylori, este relativ mai importantă în dezvoltarea ulcerului duodenal, în timp ce diminuarea apărării mucoasei (de exemplu, din secreţia de mucus diminuată în unele cazuri) este un factor mai crucial în dezvoltarea ulcerului gastric, cu H pylori subiacent doar aproximativ jumătate din cazuri. Tulburările de secreţie care implică ficatul şi pancreasul sunt discutate în capitolele 14 şi, respectiv, 15. Diareea, tulburarea secretorie majoră a intestinului subţire, este discutată mai târziu.

TULBURĂRI DE DIGESTIE ŞI ABSORŢIE

Digestia şi absorbţia semnificative din punct de vedere fiziologic pot avea loc în tot tractul gastro-intestinal. Într-adevăr, eficacitatea terapiei sublinguale cu nitroglicerină pentru pacienţii cu angină este o mărturie a eficacităţii absorbţiei sublinguale. Cu toate acestea, tulburările clinic importante ale digestiei şi absorbţiei se concentrează pe intestinul subţire şi colon şi organele accesorii (pancreas şi ficat) ale căror secreţii (enzime digestive, bicarbonat şi bilă) sunt necesare pentru digestie şi absorbţie în intestinul subţire.

MANIFESTĂRI GI ALE BOLII SISTEMICE

O gamă largă de afecţiuni şi boli sistemice pot produce simptome şi semne în tractul gastro-intestinal. Acestea includ tulburări endocrine care modifică controlul funcţiilor tractului gastrointestinal sau care predispun la pancreatită sau boala ulcerului peptic; complicaţii ale

diabetului zaharat, inclusiv neuropatie autonomă şi cetoacidoză; sarcină, tulburări de deficit, inclusiv deficit de zinc şi niacină; şi stări neoplazice, hematologice şi reumatologice (Tabelul 13-4).

TABELUL 13—4 Manifestările GI ale bolilor sistemice şi mecanismele lor fiziopatologice.

SNC, sistemul nervos central; GI, gastrointestinal; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian.

Reproduce, cu permisiune, din HunterTB et al. Complicaţiile gastrointestinale ale leucemiei şi tratamentul acesteia. AJR Am J Roentgenol. 1984:143:513; Riley SA şi colab.

Maldigestie şi malabsorbţie. ln:SleisengerMHetal,eds. Gostro/ntestrno/D/secrse, ed. a IV-a. Saunders, 1989; şi SackTL şi colab. Efectele bolilor sistemice şi extraintestinale asupra intestinului. În: Sleisenger MH et al, eds. Gostro/ntestrncj/Boala, ed. a IV-a. Saunders, 1989. Copyright © Elsevier.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt câteva simptome comune ale dismotilităţii esofagiene? 46. De ce vagotomia creează adesea tulburări motorii în stomac?

FIZIOLOGIA TULBURĂRILOR ESOFAGULUI

Tulburările majore ale esofagului sunt legate de funcţiile motorii: peristaltismul dezordonat şi tonusul crescut al sfincterului esofagian inferior sunt observate în acalazia esofagiană, în timp ce relaxarea necorespunzătoare a sfincterului esofagian inferior duce la esofagită de reflux.

ACALAZIE ESOFAGIANĂ

Prezentare clinică

Acalazia esofagiană este o tulburare motorie în care sfincterul esofagian inferior nu se relaxează corespunzător. Ca rezultat, se creează o obstrucţie funcţională (adică obstrucţie ca urmare a unei funcţii anormale în absenţa unei mase sau leziuni vizibile) care se manifestă prin disfagie (incapacitate de a înghiţi), regurgitare şi durere toracică. Este o boală progresivă în care se dezvoltă o distorsiune radiografică severă a esofagului.

Etiologie

Cauza de bază a acalaziei esofagiene, care apare cu o incidenţă de 0,5-1,0 la 100.000 de locuitori pe an, este necunoscută. Degenerarea plexului mienteric şi pierderea neuronilor

inhibitori care eliberează VIP şi oxid nitric, care dilată sfincterul esofagian inferior, pot contribui. Implicarea esofagiană în boala Chagas, rezultată din deteriorarea plexurilor neuronale ale esofagului de către parazitul Trypanosoma cruzi, are o asemănare izbitoare cu acalazia esofagiană. O serie de alte tulburări, inclusiv afecţiunile maligne, pot prezenta caracteristici de presiune manometrică sau caracteristici radiografice similare cu cele observate în acalazia esofagiană idiopatică.

Patologie şi patogeneză

Deşi acalazia se manifestă ca o tulburare motorie a muşchiului neted esofagian, ea este de fapt un rezultat al inervaţiei defectuoase a muşchiului neted din corpul esofagian şi al sfincterului esofagian inferior. Tonul sfincterului esofagian inferior este în mod normal caracterizat prin contracţie tonică cu relaxare intermitentă rezultată dintr-un arc reflex neural (vezi discuţia anterioară). În acalazie, sfincterul esofagian inferior este şi mai strâns contractat şi nu se relaxează corespunzător ca răspuns la înghiţire din cauza unei pierderi parţiale a neuronilor din peretele esofagului. Astfel, acalazia poate fi considerată ca o tulburare cauzată de căile inhibitorii defectuoase ale sistemului nervos enteric esofagian. Interesant este că injectarea toxinei botulinice în sfincterul esofagian inferior diminuează activitatea căilor excitatorii, ameliorând astfel simptomele. Pe lângă disfuncţia sfincterului esofagian inferior, pierderea peristaltismului normal în corpul esofagian este adesea observată în acalazie, în concordanţă cu ipoteza degenerării plexului mienteric. Există şi variaţii ale acalaziei în care peristaltismul normal este înlocuit cu contracţii simultane de amplitudine mare sau mică.

Manifestări clinice

De-a lungul lunilor şi anilor, disfuncţia sfincterului esofagian inferior are ca rezultat o mărire extraordinară a esofagului. Destinat în mod normal ca o conductă directă spre stomac, esofagul în cazurile avansate de acalazie poate reţine până la 1 L de material putred, infectat, impunând un risc ridicat de pneumonie de aspiraţie. Fără tratament, pacienţii prezintă o scădere în greutate progresivă, severă, cu agravare a durerii toracice, ulceraţii ale mucoasei, infecţie pulmonară şi ruptură ocazională de esofag, culminând cu moartea.

ESOFAGITA DE REFLUX

Prezentare clinică

Simptomul de prezentare predominant al refluxului este durerea arzătoare în piept (arsuri la stomac) care rezultă din leziuni recurente ale mucoasei. De asemenea, pacienţii raportează frecvent senzaţia de arsură în partea din spate a gâtului şi un gust acru (acid) de la reflux. Simptomele sunt adesea mai grave noaptea, când staţi în decubit dorsal sau după consumul de alimente sau medicamente care diminuează tonusul sfincterului esofagian inferior, cum ar fi băuturile cu cofeină.

Etiologie

Cauzele obișnuite ale esofagitei de reflux sunt acele afecţiuni care duc la expunerea acidă persistentă sau repetitivă a mucoasei esofagiene. Acestea includ tulburări care cresc rata de relaxare spontană tranzitorie a sfincterului esofagian inferior (Tabelul 13-5) sau afectează reflexele care în mod normal urmează relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior cu un val secundar de peristaltism esofagian. Afecţiunile care măresc volumul sau presiunea gastrică (de exemplu, obstrucţia parţială sau completă a ieşirii gastrice) şi condiţiile care cresc producţia de acid, de asemenea, contribuie. Ocazional, esofagita de reflux poate fi cauzată de leziuni alcaline (de exemplu, suc pancreatic sau reflux biliar atât printr-un sfincter piloric incompetent, cât şi printr-un sfincter esofagian inferior relaxat). Hernia hiatală, o tulburare în care o porţiune a stomacului proximal alunecă în cavitatea toracică cu deplasarea în sus a sfincterului esofagian inferior, poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea refluxului.

TABELUL 13—5 Modulatori ai presiunii sfincterului esofagian inferior.

„Medicament retras de pe piaţa americană.

Reproduce, cu permisiunea, din Richter JE et al. Boala de reflux gastroesofagian. În: Feldman M et al, eds. Boala gastrointestinală şi hepatică a lui Sleisenger şi Fordtran, ed. a 9-a. Saunders, 2010. Copyright © Elsevier.

Patologie şi patogeneză

În mod normal, sfincterul esofagian inferior contractat tonic oferă o barieră eficientă împotriva refluxului de acid din stomac înapoi în esofag. Aceasta este întărită de undele peristaltice esofagiene secundare ca răspuns la relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. Pierderea tonusului sfincterului esofagian inferior (adică, opusul acalaziei), frecvenţa crescută a relaxărilor tranzitorii, pierderea peristaltismului secundar după o relaxare tranzitorie, creşterea volumului sau presiunii stomacului sau creşterea producţiei de acid, toate pot face ca refluxul conţinutului acid gastric să fie mai probabil, provocând durere sau eroziune. Refluxul recurent poate deteriora mucoasa, ducând la inflamaţie, de unde şi termenul „esofagită de reflux”. Refluxul recurent în sine predispune la reflux suplimentar deoarece cicatrizarea care apare odată cu vindecarea epiteliului inflamat face ca sfincterul esofagian inferior să fie progresiv mai puţin competent ca barieră.

Pepsina şi bila pot fi refluxate în plus faţă de acid pentru a provoca esofagită. În majoritatea cazurilor de boală de reflux esofagian, poate fi identificat un fir fiziopatologic comun (Figura 13-17). Leziunile recurente ale mucoasei au ca rezultat infiltrarea granulocitelor şi eozinofilelor, hiperplaziei bazocelulare şi, în cele din urmă, dezvoltarea de ulcere şi exsudate friabile, sângerânde pe suprafaţa mucoasei. Aceste modificări patologice pregătesc scena pentru formarea cicatricilor şi incompetenţa sfincterului, predispunând la cicluri recurente de inflamaţie.

FIGURA 13—17 Fiziopatologia bolii de reflux esofagian. (LES, sfincterul esofagian inferior.)

O frecvenţă crescută a relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior poate fi parţial ca răspuns la creşterea distensiei gastrice. În mod normal, relaxările tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior sunt însoţite de peristaltismul esofagian crescut. Persoanele cu defecte ale căilor excitatorii care promovează peristaltismul pot, prin urmare, să prezinte un risc crescut de apariţie a refluxului esofagian. În esofagita de reflux au fost observate modificări ale tipurilor de prostaglandine produse de esofag, contribuind probabil la afectarea vindecării şi predispunând la recidive. Spre deosebire de alte forme de leziune mediată de acid, infecţia cu H pylori nu pare să contribuie la dezvoltarea refluxului sau esofagitei.

Manifestări clinice

Arsurile la stomac sunt simptomul obişnuit al esofagitei de reflux, care se agravează de obicei la culcare. Cu reflux recurent, se pot dezvolta o serie de complicaţii. Cea mai frecventă complicaţie este dezvoltarea stricturii la nivelul esofagului distal. Obstrucţia progresivă, iniţial la alimente solide şi mai târziu la lichide, se prezintă ca disfagie. Alte complicaţii ale refluxului recurent includ hemoragia sau perforaţia; răguşeală, tuse sau respiraţie şuierătoare; şi pneumonie ca urmare a aspiraţiei conţinutului gastric în plămâni, în special în timpul somnului. Refluxul cronic recurent poate duce, de asemenea, la o modificare a epiteliului esofagian de la histologie scuamoasă la histologie columnară (asemănătoare cu cea a stomacului şi/sau intestinului). Denumită esofag Barrett, tulburarea este mai frecventă la bărbaţi şi la fumători şi duce la un risc mult crescut de adenocarcinom. Adenocarcinoamele din esofagul distal şi stomacul proximal (cardiac) legate de esofagul Barrett sunt printre tipurile de cancer cu cea mai rapidă creştere la pacienţii tineri de sex masculin din Statele Unite.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt rolurile structurii sfincterului esofagian inferior în acalazie şi în esofagita de reflux?

Care sunt cauzele posibile ale acalaziei?

Care este relaţia dintre refluxul esofagian şi esofagul Barrett şi cancerul?

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR STOMATICE

Tulburările comune care implică stomacul reflectă importanţa rolului său ca organ secretor, în special a acidului şi a factorului intrinsec. Tulburările secreţiei acide duc la boală acidpeptică, în timp ce pierderea secreţiei factorului intrinsec are ca rezultat incapacitatea de a absorbi vitamina B12, manifestându-se ca anemie pernicioasă. Tulburarea majoră de motilitate a stomacului este gastropareza.

BOALA ACIDO-PEPTICĂ

Prezentare clinică

Pacienţii cu boală acido-peptică prezintă de obicei dureri abdominale sau toracice cronice, uşoare, care roade sau arzătoare, rezultate din eroziunea superficială sau profundă a mucoasei gastrointestinale. Complicaţiile bruşte includ sângerări ale tractului gastrointestinal, care au ca rezultat hematemeză (vărsături de sânge) sau melenă (scaune gudronoase din efectul acidului asupra sângelui), şi perforaţie şi infecţie, care duc la dureri abdominale severe şi semne de abdomen acut (absenţa zgomotelor intestinale, pază, sensibilitate de rebound). Această din urmă prezentare reflectă faptul că, în unele cazuri, boala acidpeptică poate fi nedureroasă în stadiile incipiente şi detectată doar atunci când duce la o catastrofă intra-abdominală.

În mod clasic, ulcerul duodenal se prezintă ca dureri epigastrice roade sau arzătoare care apar la 1-3 ore după masă, trezindu-se adesea pacientul noaptea, cu antiacide sau alimente producătoare de ameliorare. Cu toate acestea, mulţi pacienţi documentaţi ulterior că au ulcer duodenal nu se potrivesc cu acest profil de simptome. Pacienţii vârstnici în special prezintă adesea o complicaţie a ulcerului duodenal, dar fără antecedente de durere.

Etiologie

Diverse cauze de creştere absolută sau relativă a producţiei de acid (vezi Figura 1312) sau scăderea apărării mucoasei (vezi Tabelul 13-2) predispun la boala acido-peptică. După cum sa menţionat, bacteria H pylori este cauza principală a unui număr de forme de boală acido-peptică, inclusiv ulcerul duodenal, ulcerul gastric şi gastrita (Figura 13-18).

FIGURA 13-18 Relaţia dintre infecţia cu Hpylori şi afecţiunile tractului gastrointestinal superior. Figura arată că majoritatea pacienţilor cu ulcer gastroduodenal, limfom gastric sau adenocarcinom au fost, de asemenea, infectaţi cu Hpylori. Reţineţi, totuşi, că cercurile nu sunt la scară, deoarece cancerul gastric apare la mai puţin de 1% dintre cei infectaţi cu Hpylori. Reţineţi, de asemenea, că relaţiile dintre diferitele condiţii sunt mai complexe decât cele descrise. În ciuda faptului că pacienţii cu cancer au adesea antecedente de ulcere, aşa cum se arată în Figura 13-19, pacienţii cu antecedente de infecţie cu H pylori (care provoacă ulcere) sunt mai puţin susceptibili de a dezvolta cancer. (MALT, ţesut limfoid asociat mucoasei.) (Redesenat, cu permisiunea, din Calam J şi colab.

Fiziopatologia ulcerului duodenal şi gastric şi a cancerului gastric. BMJ. 2001;323:980. Cu permisiunea BMJ Publishing Group Ltd.)

Patologie şi patogeneză

Agenţii corozivi (acid şi pepsină) secretaţi de stomac joacă un rol cheie în ulcerul gastric, ulcerul duodenal şi gastrita acută erozivă. Aceste boli au patogeneze distincte, dar care se

suprapun cu temele comune fie secreţiei excesive de acid, fie apărării mucoasei diminuate. Exact de ce ar trebui să se dezvolte una, dar nu o altă formă de boală acido-peptică la un anumit individ, rămâne neclar. Infecţia cu H pylori poate provoca boală acido-peptică prin mecanisme multiple, inclusiv alterarea directă a transducţiei semnalului în celulele mucoase şi imune, care la rândul lor poate creşte secreţia acidă şi poate diminua apărarea mucoasei. Figura 13-19 ilustrează interacţiunile complexe ale infecţiei cu Hpylori şi localizarea şi virulenţa acesteia, împreună cu consecinţele sale clinice (de exemplu, inflamaţia, creşterea sau scăderea secreţiei acide).

Factori dietetici; | sare bogată, vitaminele scăzute C şi E

Gastrina crescută

Producerea inflamaţiei

H pylori

Scăderea
producţiei de somatostatina

Gastrita de tip antral (15%)

Pangastrita (85%)

Inflamaţie

Majoritatea oamenilor sunt asimptomatici

Secreţia acidă a crescut, apoi a scăzut, l^datorită atrofiei celulelor parietale

Acid

H pylori

Secreţie acidă crescută

Inflamaţie

/ Gastrina crescută

Scăderea
producţiei de somatostatină \ X

Hiposecreţia acidă

Hipersecreţie acidă

FIGURA 13-19 Tipare de infecţie cronică cu Hpylori în ceea ce priveşte producţia de acid şi patologia. Stânga: hiposecreţie acidă. Infecţia cu Hpylori se răspândeşte în corpul stomacului şi provoacă suprimarea celulelor parietale, secreţie acidă scăzută, gastrită atrofică, metaplazie intestinală şi predispoziţie la cancer gastric. Dreapta: Hipersecreţie acidă. Infecţia cu H pylori în primul rând a antrului stomacal determină scăderea somatostatinei şi creşterea secreţiei de gastrină, creşterea secreţiei de acid şi predispoziţia la ulceraţie duodenală. (Redesenat din Calam J et al. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ. 2001;323:980. Cu permisiunea BMJ Publishing Group Ltd.)

H pylori este un agent patogen extrem de comun; ratele de infecţie sunt cele mai ridicate în ţările cele mai sărace din lume, unde instalaţiile sanitare şi standardele de igienă personală sunt scăzute. Calea cea mai probabilă de răspândire de la persoană la persoană este fecal-oral. Aproximativ 90% dintre indivizii infectaţi prezintă semne de inflamaţie (gastrită sau duodenită) la endoscopie, deşi mulţi, dacă nu majoritatea, dintre aceşti indivizi sunt clinic asimptomatici. În ciuda acestei rate ridicate de asociere a inflamaţiei cu infecţia cu H pylori, rolul important al altor factori este indicat de faptul că doar aproximativ 15% dintre indivizii infectaţi dezvoltă vreodată un ulcer semnificativ clinic. Aceşti alţi factori (atât genetici, cât şi de mediu, cum ar fi fumatul) trebuie să ţină cont de variaţiile individuale şi sunt importanţi din punct de vedere fiziopatologic. Cu toate acestea, rolul H pylori este de o importanţă clinică deosebită deoarece, dintre pacienţii care dezvoltă boală acido-peptică, în special printre cei cu ulcer duodenal, marea majoritate au infecţie cu Hpylori. Mai mult, tratamentul care nu eradica H pylori este asociat cu recurenţa rapidă a bolii acido-peptice la majoritatea pacienţilor. Există numeroase tulpini de Hpylori care variază în producţia lor de toxine, cum ar fi CagA şi VacA, care modifică direct căile de semnalizare celulară. Variaţiile tulpinilor bacteriene, variaţia naturală a echilibrului mediatorilor inflamatori (de exemplu, citokinele TH1 vs. TH2 vs. TH17) declanşate de infecţie şi o varietate de factori de mediu şi de stil de viaţă pot explica de ce infecţia cu H pylori este asimptomatică la majoritatea pacienţilor, provoacă ulcer peptic la unii şi creşte riscul de apariţie a unui limfom mic şi a unui limfom.

Ulcerul gastric

Ulcerul gastric se distinge de gastrita erozivă prin profunzimea leziunii, cu ulcerul gastric pătrunzând prin mucoasă. Craterul ulcerului real este adesea înconjurat de o zonă de mucoasă intactă, dar inflamată, ceea ce sugerează că gastrita este o leziune care predispune la dezvoltarea ulcerului gastric. Majoritatea ulcerelor gastrice apar pe curbura mai mică a stomacului. Este probabil ca ulcerul gastric să reprezinte rezultatul unui număr de anomalii diferite rezumate în continuare.

Unele ulcere gastrice sunt considerate a fi legate de afectarea apărării mucoasei, deoarece capacitatea secretoare de acid şi pepsină a unor pacienţi afectaţi este normală sau chiar sub normal.

S-a propus ca defectele de motilitate să contribuie la dezvoltarea ulcerului gastric în cel puţin trei moduri. În primul rând, ele pot contribui din cauza tendinţei conţinutului duodenal de a reflux înapoi printr-un sfincter piloric incompetent. Acizii biliari din materialul de reflux duodenal acţionează ca un iritant şi pot contribui important la diminuarea barierei mucoasei împotriva acidului şi pepsinei. În al doilea rând, ele pot contribui ca urmare a golirii întârziate a conţinutului gastric, inclusiv a materialului de reflux, în duoden. În al treilea rând, ele pot contribui ca urmare a golirii gastrice întârziate şi, prin urmare, a retenţiei alimentare, determinând creşterea secreţiei de gastrină şi a producţiei de acid gastric. Nu se ştie dacă aceste defecte de motilitate sunt o cauză sau o consecinţă a formării ulcerului gastric.

Ischemia mucoasei poate juca un rol în dezvoltarea ulcerului gastric. Se ştie că prostaglandinele cresc fluxul sanguin al mucoasei, precum şi secreţia de bicarbonat şi mucus şi stimulează repararea şi reînnoirea celulelor mucoase. Astfel, deficienţa acestora, rezultată în urma ingerării de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau a altor injurii, poate predispune la gastrită şi ulcer gastric, precum ar putea diminua secreţia de bicarbonat sau de mucus rezultată din alte cauze. Au fost identificate subseturi de pacienţi cu ulcer gastric cu fiecare dintre aceste defecte. Astfel, factorii de risc (ingestia de AINS, fumatul, stresul psihologic, infectia cu H pylori) care au fost asociati cu ulcerul gastric actioneaza probabil prin diminuarea unuia sau mai multor mecanisme de aparare a mucoaselor.

Gastrita (inflamaţia mucoasei gastrice) ca urmare a utilizării aspirinei sau a altor AINS, sărurile biliare, consumul de alcool sau alte insulte pot predispune la formarea de ulcer prin (1) atenuarea barierei create de celulele epiteliale sau a mucusului şi bicarbonatului pe care acestea le secretă; sau (2) reducerea cantităţii de prostaglandine produse de celulele epiteliale care altfel ar putea diminua secreţia acidă.

Gastrita erozivă acută

Gastrita erozivă acută include inflamaţia rezultată din leziuni superficiale ale mucoasei, eroziunea mucoasei sau ulcere superficiale cauzate de o mare varietate de insulte, în special consumul de alcool, consumul de droguri şi stres. Ingestia de etanol predispune la gastrită, dar nu la ulcer gastric. Spre deosebire de ulcerele gastrice sau duodenale, în gastrita erozivă submucoasa şi mucoasa musculară nu sunt pătrunse. Hipersecreţie acidă, anoxie sau ischemie gastrică (de exemplu, în stare de şoc), apărare naturală alterată (în special secreţia de mucus diminuată), reînnoire epitelială alterată, modificări ale mediatorilor tisulari (de exemplu, prostaglandine), pH-ul intramucos redus şi

deficitele energetice intramucoase au fost sugerate ca factori în dezvoltarea leziunilor superficiale ale mucoasei gastrice.

Gastrita cronică atrofică

Gastrita cronică atrofică este un grup eterogen de afecţiuni caracterizate prin infiltrarea celulelor inflamatorii în corpul stomacului cu atrofie a mucoasei gastrice care duce la moartea celulelor parietale şi, în cele din urmă, la abandonarea glandelor gastrice. În boala cronică, spre deosebire de gastrita erozivă acută, anomaliile endoscopice pot să nu fie foarte evidente. Capacitatea de a secreta acid gastric este redusă progresiv, iar nivelurile serice de gastrină sunt crescute în încercarea de a restabili activitatea celulelor parietale. Gastrita atrofică poate fi o boală pur autoimună asociată cu producerea de autoanticorpi la celulele parietale, factorul intrinsec şi gastrină, dar poate fi şi rezultatul infecţiei cu H pylori. În mod tradiţional, s-a considerat că gastrita autoimună este mai probabil să provoace anemie pernicioasă, în timp ce gastrita atrofică în cazul infecţiei cu H pylori este mai mult asociată cu riscul de progresie la adenocarcinom gastric. Studiile epidemiologice mai recente au contestat această presupunere. Mai exact, orice afecţiune cu pierdere cronică a masei sau activităţii celulelor parietale poate duce la hiperplazia endocrină GI compensatorie a celulelor G reactive. Progresia către o tumoare neuroendocrină autonomă producătoare de gastrină a tractului gastro-intestinal (gastrinomul) este o cauză rară a bolii ulceroase. Alternativ, gastrita atrofică mediată de H pylori creşte foarte mult riscul ca infiltratul inflamator să progreseze la un limfom de tip ţesut limfoid asociat mucoasei (numit MALTom).

Ulcerul duodenal

Chiar mai frecvent decât ulcerele gastrice, ulcerele duodenale sunt sechele ale infecţiei cu H pylori, cauzate de răspunsurile inflamatorii ale mucoasei alterate şi secreţia acidă excesivă. Diferiţi alţi factori de risc, inclusiv dieta, fumatul şi consumul excesiv de alcool, pot influenţa dezvoltarea ulcerului duodenal, deşi asocieri specifice (de exemplu, între cafea sau alimente picante şi dezvoltarea ulcerului) nu au fost demonstrate. Factorii genetici joacă, de asemenea, un rol; studiile susţin existenţa unei componente ereditare în ulcerele duodenale distincte de cea implicată în ulcerul gastric. De asemenea, stresul psihologic a fost implicat în boala ulcerului duodenal, poate printr-o influenţă mediată de autonomie asupra secreţiei acide (vezi Figura 13-12). Interesant este că ulcerele duodenale sunt asociate cu un risc scăzut de apariţie a adenocarcinomului gastric, poate pentru că infecţia cronică cu H pylori predispune la cancer în cazul gastritei atrofice, în care celulele parietale sunt pierdute, în timp ce ulcerele duodenale sunt cauzate de secreţia acidă; astfel, pacienţii cu ulcer duodenal nu sunt susceptibili de a avea atrofie pronunţată a celulelor parietale (vezi Figura 13-19).

Manifestări clinice

Acele forme de boală acido-peptică caracterizate prin leziuni exclusiv superficiale ale mucoasei (de exemplu, gastrită acută erozivă) pot duce fie la sângerare acută, fie la cronică a tractului gastro-intestinal, însoţită de o scădere semnificativă a hematocritului şi de complicaţii asociate (de exemplu, angina precipitată la un pacient cu boală coronariană). Pacienţii cu sângerare acută masivă prezintă hematemeză, sângerare rectală sau melenă, în funcţie de locul de origine, viteza de tranzit a sângelui prin tractul gastro-intestinal şi gradul

de hemoragie. Hemoragia acută masivă (>10% din volumul sângelui în câteva minute până la ore) se manifestă prin hipotensiune arterială, tahicardie şi modificări ortostatice ale tensiunii arteriale şi ale ritmului cardiac în picioare, adesea cu ameţeli.

Pe lângă hemoragie, complicaţiile ulcerului duodenal şi ulcerului gastric includ perforaţia şi obstrucţia care pun viaţa în pericol.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum rezultă anemia pernicioasă dintr-o tulburare secretorie a stomacului?

Care este starea tipică de secreţie acidă a pacienţilor cu anemie pernicioasă?

În ce tulburare acido-peptică este mai importantă apărarea mucoasei diminuată decât hipersecreţia acidă?

Cum ar putea defectele de motilitate să contribuie la ulcerul gastric?

Ce factori pot predispune pacientul la boala ulcerului duodenal?

Cum contribuie AINS la boala acido-peptică?

Care este importanţa infecţiei cu H pylori în boala acido-peptică?

Ce alţi factori, în afară de infecţia cu H pylori, contribuie la boala acido-peptică?

GASTROPAREZA

Prezentare clinică

O complicaţie frecventă a tulburărilor de stomac este golirea gastrică întârziată (Tabelul 13-6). Cunoscută sub numele de gastropareză, se manifestă prin greaţă, balonare, vărsături şi fie constipaţie, fie diaree. Afecţiunea poate apărea şi în tăcere, producând tulburări metabolice (de exemplu, ale glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat) în absenţa simptomelor somatice.

TABELUL 13—6 Condiţii care produc disfuncţie motorie gastrică simptomatică.

Reproduce, cu permisiune, de la McCallum RW. Funcţia motorie a stomacului în sănătate şi boală. În: Sleisenger MH et al, eds. Bolile gastrointestinale, ed. a 4-a. Saunders, 1989. Copyright © Elsevier.

Etiologie

Gastropareza este o complicaţie frecventă a diabetului zaharat slab controlat, cu neuropatie autonomă în consecinţă.

Patologie şi patogeneză

Tulburările de motilitate gastrică rezultă din modificări ale unui număr de funcţii gastrice normale. Acestea includ (1) servirea drept rezervor pentru solidele şi lichidele ingerate (de exemplu, alterarea cauzată de rezecţia stomacului); (2) amestecarea şi omogenizarea alimentelor ingerate; şi (3) funcţionând ca o barieră care permite doar mici stropi de chim bine amestecat dincolo de sfincterul piloric. Tulburările rezultate se întind în intervalul de la obstrucţia parţială sau completă a orificiului gastric până la golirea excesiv de rapidă şi de obicei rezultă din interferenţa cu mecanismele normale prin care aceste funcţii sunt controlate. Acestea includ contractilitatea intrinsecă a muşchiului neted gastric, sistemul nervos enteric, controlul sistemului nervos autonom asupra funcţiei sistemului nervos enteric şi hormonii intestinali.

Deoarece sfincterul piloric, ca toate sfincterele, prezintă contracţie tonică cu relaxare tranzitorie intermitentă, pierderea controlului vagal are ca rezultat o contracţie tonică excesivă şi simptome de diferite grade de obstrucţie a ieşirii gastrice. Tulburările care afectează sistemul nervos enteric, cum ar fi neuropatia diabetului zaharat şi tăierea chirurgicală a peretelui stomacului sau a trunchiului vagal, cauzează de obicei golirea întârziată. Cu toate acestea, este important de reţinut că, în unele cazuri, golirea întârziată poate duce la simptome aşteptate de la o golire excesiv de rapidă. De exemplu, un pilor excesiv contractat, care se poate deschide complet, dar face acest lucru rar, poate duce la intrarea în duoden a unui bolus prea mare de chim din stomacul excesiv de dilatat. Un astfel de bolus poate să nu fie gestionat eficient de intestinul subţire, ceea ce duce la o absorbţie slabă şi simptome diareice caracteristice sindromului de dumping.

Hormonii joacă un rol prost definit, dar important în reglarea motilităţii GI în sănătate şi boală. De exemplu, antibioticul eritromicina este recunoscut de receptorul pentru hormonul GI motilin, afectând motilitatea GI. Unii pacienţi cu gastropareză prezintă o îmbunătăţire substanţială cu analogii eritromicinei, în special atunci când plângerile legate de obstrucţia parţială a ieşirii gastrice, cum ar fi balonarea, greaţa şi constipaţia, sunt proeminente.

Deoarece diferiţi pacienţi au contribuţii relative diferite ale sistemului nervos intrinsec, sistemul nervos enteric, sistemul nervos autonom, centrii superiori ai SNC şi hormonii asupra controlului motilităţii tractului gastro-intestinal, nu toate tratamentele pentru gastropareză sunt eficiente pentru majoritatea pacienţilor chiar şi cu aceleaşi plângeri iniţiale.

Manifestări clinice

Complicaţiile gastroparezei includ dezvoltarea bezoarelor din conţinutul gastric reţinut, creşterea bacteriană excesivă, controlul neregulat al glicemiei şi, atunci când greaţa şi vărsăturile sunt profunde, pierderea în greutate. Creşterea glicemiei poate fi fie o cauză, fie o consecinţă a golirii gastrice întârziate. Creşterea excesivă bacteriană în sine poate duce atât la malabsorbţie, cât şi la diaree. Din motive necunoscute, simptomele gastroparezei sunt variabile de la pacient la pacient, precum şi de-a lungul timpului la un anumit pacient şi adesea sunt slab corelate cu golirea gastrică întârziată. În unele cazuri, antagoniştii

serotoninei care scad percepţia viscerală pot fi mai folositori decât agenţii prokinetici în atenuarea simptomelor.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt simptomele golirii gastrice întârziate comparativ cu cele rapide?

Care sunt complicaţiile gastroparezei?

De ce ar putea eritromicina să îmbunătăţească gastropareza diabetică?

TULBURĂRI ALE VEZICII BILEIARE

Boala vezicii biliare se datorează cel mai frecvent calculilor biliari (colelitiază).

1. Colelitiaza

Prezentare clinică

Calculii biliari sunt cel mai adesea asimptomatici, descoperiţi întâmplător la autopsie sau în timpul intervenţiei chirurgicale pentru o afecţiune care nu are legătură. Dintre pacienţii care prezintă simptome care se referă la colelitiază, manifestările variază de la greaţă uşoară sau disconfort abdominal după consumul de alimente grase sau prăjite până la dureri abdominale severe în cadranul superior drept sau midepigastric şi icter. O istorie de simptome cronice uşoare cu asociere cu dieta este de obicei anterior unui episod acut de durere abdominală. Pacienta tipică cu calculi biliari este de sex feminin, are antecedente de aport alimentar ridicat de grăsimi, a avut sarcini anterioare (reflectând rolul estrogenilor în patogenia litiază biliară) şi are 40 de ani (reflectând timpul necesar pentru progresia către boala simptomatică).

Etiologie

Calculii biliari vin în mai multe soiuri. Majoritatea sunt compuse în mare parte din colesterol cu sau fără depozite de calciu. Ocazional, mai ales la pacienţii cu o boală hemolitică cronică, se pot forma pietre de bilirubină. În funcţie de cauză şi de mecanismul fiziopatologic implicat, pacienţii pot avea una sau mai multe dintre următoarele: câteva pietre individuale mari; multe pietre mai mici; sau „nămol", un gel vâscos îngroşat rezultat dintr-o concentraţie de bilă despre care se crede că este foarte predispusă la formarea de pietre.

Patologie şi patogeneză

Colelitiaza este de origine multifactoriala. Cu toate acestea, formarea calculilor biliari de colesterol necesită de obicei formarea de bilă a cărei concentraţie de colesterol este mai mare decât procentul de solubilitate. Procesele normale care previn formarea calculilor biliari includ probabil faptul că bila nu rămâne în mod normal în vezica biliară suficient de mult pentru a deveni litogenă (predispusă la formarea de pietre). Astfel, pierderea motilităţii peretelui muscular al vezicii biliare (rezultată din boala intrinsecă a peretelui

muscular, niveluri alterate de hormoni precum CCK sau control neuronal alterat) şi contracţia sfincterică excesivă, care afectează golirea, sunt factori predispozanţi importanţi. O consecinţă a scăderii golirii vezicii biliare este concentraţia excesivă a bilei, ceea ce duce la o litogenitate crescută. Acest lucru poate apărea din scăderea absorbţiei de apă sau modificarea compoziţiei bilei ca urmare a creşterii conţinutului de colesterol sau a saturaţiei. Alţi factori pot determina o tendinţă crescută de a forma calculi la orice grad dat de concentraţie şi saturaţie, inclusiv prezenţa factorilor nucleanţi versus antinucleanţi în bilă şi dimensiunea şi compoziţia bazinului de acizi biliari. Figura 13-20 rezumă factorii care predispun la formarea calculilor biliari, inclusiv estrogeni, prostaglandine, producţie crescută de mucus şi glicoproteine de către epiteliul vezicii biliare şi colonizarea sau infecţia bacteriană cronică. Estrogenii pot juca roluri multiple, mai întâi afectând compoziţia bilei (creşterea colesterolului şi saturaţia acestuia în bilă), dar şi diminuând motilitatea vezicii biliare (predispunând, prin urmare, la stază, formarea nămolului şi litogenitatea). Prostaglandinele, care sunt protectoare în stomac prin creşterea producţiei de mucus, pot contribui de fapt la litogenitate prin acelaşi mecanism. Astfel, AINS care blochează producţia de prostaglandine sunt adesea benefice pentru prevenirea calculilor biliari la pacienţii atât de predispuși, probabil prin scăderea producţiei de mucus.

Factori care afectează compoziţia bilei Staza

Conţinutul de colesterol şi saturaţia Rata de formare a bilei

Viteza de absorbţie a apei şi a electroliţilor Infecţie bacteriană

Nuclearea formării calculilor Prostaglandine şi producţia de mucină Estrogen

Bazin de sare biliară alterată

Factori care afectează motilitatea vezicii biliare

Scăderea relaxării sfincterului Oddi

Scăderea contracţiei musculare a peretelui vezicii biliare Hormoni

(creşterea somatostatinei, estrogenului; scăderea colecistochininei)

Controlul neuronal (tonul vagal)

FIGURA 13—20 Fiziopatologia colelitiazelor.

Manifestări clinice

Principala prezentare clinică a calculilor biliari este inflamaţia vezicii biliare sau colecistita. Colecistita poate fi acută, cronică sau acută pe fondul bolii cronice. Un episod de colecistită acută poate evolua către pancreatită acută dacă o piatră se deplasează pe canalul biliar comun, dar nu reuşeşte să cureţe sfincterul de Oddi, blocând astfel canalul pancreatic. De asemenea, o vezică biliară inflamată se poate infecta sau poate suferi infarct şi necroză,

creând stadiul pentru sepsis sistemic dacă pacientul nu primește antibiotice sistemice cu spectru larg și este supus colecistectomiei de urgență (Figura 13-21).

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR ALE

INTESTUL SUBTIENT SI COLON

Bolile intestinului subțire și gros includ diareea, boala inflamatorie a intestinului și boala diverticulară. Diareea este un simptom care are multe cauze și mecanisme patogenetice diverse, inclusiv motilitatea, secreția, digestia și absorbția modificate. Deși tulburările intestinale sunt cauze deosebit de importante, bolile stomacului, pancreasului și tractului biliar pot provoca, de asemenea, diaree. Bolile inflamatorii intestinale (IBD) sunt procese autoimune cronice prost înțelese în intestinul subțire, colon sau ambele. Diareea, durerile abdominale și malabsorbția sunt caracteristici proeminente. Manifestările sistemice importante pot complica IBD. Boala diverticulară apare cel mai proeminent în colon, parțial ca o consecință directă sau indirectă a modificării funcției motorii. Sindromul colonului iritabil (IBS) nu este o boală în sine, ci o tulburare funcțională manifestată prin dureri abdominale cu diaree sau constipație în absența bolilor organice sau a modificărilor structurale grosolane ale intestinului.

DIAREE

Prezentare clinică

Simptomele diareei sunt o frecvență crescută a scaunului, creșterea volumului scaunului și o scădere a consistenței scaunului. Orice proces care mărește frecvența defecării sau volumul scaunului îl face mai afânat, deoarece absorbția apei dependentă de timp este responsabilă pentru consistența normală moale, dar formată a scaunului. Diareele infecțioase sunt discutate în Capitolul 4. Acest capitol se concentrează pe aspectele generale ale diareei și ale diareei din alte cauze.

Evaluările subiective ale pacienților asupra mișcărilor intestinale sunt colorate de obiceiurile de bază ale intestinului. O persoană cu constipație cronică, cu mișcări intestinale o dată la 3 zile sau cam asa ceva, poate considera trei scaune moi într-o zi drept diaree. În schimb, o persoană care urmează o dietă bogată în fibre poate avea în mod normal mișcări intestinale de două ori chiar de trei ori pe zi.

Diareea poate fi acută (<2 săptămâni) sau cronică (>4 săptămâni). Diareea acută se datorează de obicei unei cauze infecțioase. Cele mai frecvente cauze neinfecțioase sunt efectele secundare ale medicamentelor.

Cea mai simplă idee este că diareea este cauzată de o secreție prea mare sau de o absorbție insuficientă. Diareea osmotică (malabsorbtivă) este cauzată de nutrienții malabsorbiți sau

electroliţii absorbiţi prost care reţin apa în lumen. Malabsorbţia apare atunci când capacitatea de a digera sau de a absorbi un anumit nutrient este defectuoasă şi poate rezulta din amestecare dezordonată (motilitate alterată), insuficienţă pancreatică (digestie alterată) sau deteriorarea enterocitelor sau a transportatorilor lor de suprafaţă (absorbţie alterată). Acest tip de diaree se opreşte atunci când pacientul ţine post. Diareea secretorie apare atunci când secretagogii menţin rate crescute de transport de lichid din celulele epiteliale în lumenul tractului gastrointestinal. Acest tip de diaree nu se opreşte atunci când pacientul ţine post. Aceste distincţii fiziologice sunt utile atât în diagnosticul, cât şi în terapia tulburărilor diareice. În ceea ce priveşte capacitatea de transport, intestinul subţire depăşeşte cu mult colonul (datorită suprafeţei enorme a marginii periei). Astfel, cauzele infecţioase, toxice sau alte cauze ale secreţiei crescute în intestinul subţire pot copleşi mecanismele de absorbţie din colon, ducând la diaree.

Etiologie

Fluxul în tractul gastro-intestinal este o stare de echilibru care implică secreţia masivă de lichid în şi absorbţia din lumenul GI. Fiecare proces este controlat de factori extrinseci şi intrinseci. Aberaţiile subtile de intrare sau de ieşire la oricare dintre mai multe niveluri pot duce la diaree cu sau fără malabsorbţie a nutrienţilor. Astfel, o sarcină osmotică excesivă, o secreţie crescută sau o resorbţie redusă de lichid pot duce la diaree (Tabelul 13-7).

TABELUL 13—7 Mecanismele diareei şi cauzele specifice majore.

VIP, peptidă intestinală vasoactivă.

Date de la Fine KD et al. Diaree. În: Sleisenger MH et al, eds. Bolile gastrointestinale, ed. a 4-a. Saunders, 1989.

O sarcină osmotică excesivă în tractul gastro-intestinal poate apărea în trei moduri diferite: prin ingestia orală directă de osmoli excesivi, prin ingestia unui substrat care poate fi transformat în osmoli excesivi (de exemplu, atunci când acţiunea bacteriană asupra lactulozei carbohidrate nedigerabile generează o sarcină osmotică care provoacă diaree în colon) şi ca manifestare a bolii genetice, cum ar fi o deficienţă enzimatică a colonului. o anumită dietă (de exemplu, consumul de lapte de către o persoană cu deficit de lactază).

Secreţia este crescută fie de către secretagogii din sânge, fie intraluminali. Acestea includ produse endocrine endogene (de exemplu, supraproducţia de VIP de către o tumoare), exotoxine rezultate din ingestia directă (de exemplu, intoxicaţie alimentară acută) sau infecţie (de exemplu, holera) sau substanţe GI luminale (de exemplu, acizi biliari) care stimulează secreţia.

Absorbţia fluidelor, electroliţilor şi nutrienţilor poate fi diminuată de mulţi factori, inclusiv efectele toxice ale alcoolului şi leziunile mucoasei de la agenţii infecţioşi şi de la citokine şi agenţii procinetici. Citokinele sunt eliberate de celulele imune şi alte celule (de exemplu, ca răspuns la infecţie). Agenţii prokinetici accelerează motilitatea GI, reducând astfel timpul disponibil pentru absorbţia oricărui nutrient, fluid sau încărcătură de electroliţi. În cele din

urmă, tulburările inflamatorii şi alte tulburări care duc la pierderea de mucus, sânge sau proteine din tractul gastro-intestinal se pot manifesta sub formă de diaree. Tabelul 13-8 enumeră simptomele şi semnele care sugerează cauze specifice ale diareei.

TABELUL 13—8 Indicii pentru diagnosticul diareei din alte simptome şi semne.

Reproduce şi modificată, cu permisiunea, din Fine KD et al. Diaree.

În: Sleisenger MH et al, eds. Bolile gastrointestinale, ed. a 4-a. Saunders, 1989. Copyright© Elsevier.

Patologie şi patogeneză

Recunoaşterea subtipurilor fiziopatologice ale diareei secretoare (Tabelele 13-9 şi 1310) şi osmotice oferă un mijloc de abordare a diagnosticului şi terapiei tulburărilor diareice. De exemplu, diareea fără sânge care continuă în absenţa aportului oral trebuie să se datoreze unui mecanism secretor, în timp ce diareea care scade pe măsură ce aportul oral este redus (de exemplu, la un pacient care primeşte hidratare intravenoasă) sugerează o cauză osmotică/malabsorbtivă. La fel, prezenţa globulelor albe în scaun sugerează o origine infecţioasă sau inflamatorie a diareei, deşi absenţa acestora nu exclude astfel de cauze.

TABELUL 13—9 Caracteristicile histologice ale bolilor intestinale subţiri care cauzează malabsorbţie.

TABELUL 13—10 Simptome şi semne de malabsorbţie şi fiziopatologie relevantă.

Reproducere, cu permisiune, din Hocjenauer C et al. Maldigestie şi malabsorbţie. În: Feldman M et al, eds. Gastr&ntestina lui Sleisenger si Fordtran! şi Liver Disease, ed. a 9-a. Saunders, 2010. Copyright © Elsevier.

cele mai importante deoarece provoacă boli acute, uneori care pun viaţa în pericol, a căror patogeneză este relativ bine înţeleasă şi pentru că sunt de obicei tratabile. Simptomele diareei cauzate de agenţii infecţioşi se datorează fie toxinelor care modifică secreţia şi absorbţia intestinului subţire, fie invazia directă a mucoasei. Bacteriile producătoare de toxine neinvazive sunt, în general, agenţi patogeni ai intestinului subţire, în timp ce organismele invazive sunt de obicei localizate în colon. Diareele cauzate de agenţi infecţioşi sunt discutate în capitolul 4.

TABELUL 13—11 Cele mai probabile cauze ale diareei în şapte categorii clinice diferite.

„Digitalis, propranolol, chinidină, diuretice, colchicină, antibiotice, lactuloză, antiacide, laxative, agenţi chimioterapeutici, acizi biliari, meclofenamat şi multe altele. (Consultaţi compendiile de medicamente pentru efectele adverse ale medicamentelor pe care pacientul le-a luat.)

Reproduce şi modificată, cu permisiunea, din Fine KD et al. Diaree. În: Steisenger MH et al, eds. Bolile gastrointestinale, ed. a 5-a. Saunders, 1993. Copyright © Elsevier.

intim cu mecanismele normale de control al secretiei decât se realizase anterior. Astfel, pe lângă efectul său direct asupra proteinei G care controlează secreţia de ioni Cl- în criptele epiteliului intestinal subţire, holera activează sistemul nervos enteric pentru a provoca secreţia de fluid şi electroliţi în colon.

Manifestări clinice

Deshidratarea, malnutriţia, pierderea în greutate şi sindroamele specifice de deficit de vitamine (de exemplu, glosita, cheiloza şi stomatita) sunt semne frecvente în diaree, în funcţie de cauza, severitatea şi cronicitatea acesteia (vezi Tabelele 13-8 şi 13-10). În anumite circumstanţe (de exemplu, la copiii mici), gastroenterita virală este asociată cu o rată ridicată a mortalităţii prin deshidratare atunci când măsurile de susţinere (de exemplu, rehidratare orală sau intravenoasă) nu sunt furnizate prompt. Unii indivizi cu diaree cauzată de infecţii parazitare rămân relativ asimptomatici, în timp ce alţii pot dezvolta simptome şi complicaţii mai severe, inclusiv perforaţia intestinală.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Prin ce mecanisme agenţii infecţioşi provoacă diaree?

Numiţi trei moduri în care poate apărea o sarcină osmotică excesivă în tractul gastro-intestinal.

BOALA INFLAMATORIA INTESTERNULUI

Prezentare clinică

Boala inflamatorie intestinală se distinge de entităţile infecţioase prin excludere şi prin cronicizare (luni; nu zile sau săptămâni). Pacienţii prezintă adesea episoade recurente de mucopurulente (adică, care conţin mucus şi globule albe), diaree cu sânge caracterizată prin lipsa culturilor pozitive pentru agenţii patogeni microbieni cunoscuţi şi eşecul de a răspunde numai la antibiotice. Deoarece boala inflamatorie intestinală este caracterizată prin exacerbări şi remisiuni, răspunsurile favorabile la terapie pot fi dificil de distins de remisiile spontane care apar ca parte a istoriei naturale a bolii.

Etiologie

Declanşatoarele pentru dezvoltarea IBD rămân evazive. Cu toate acestea, studiile epidemiologice sugerează că fumatul şi infecţiile gastrointestinale sunt posibili factori contributivi. Există două forme de boală inflamatorie cronică intestinală: boala Crohn, care are caracter transmural şi granulomatos, care apare oriunde de-a lungul tractului gastro-intestinal; şi colita ulceroasă, care este superficială şi limitată la mucoasa colonului. Cauzele

exacte ale bolii inflamatorii intestinale sunt necunoscute, în ciuda progresului în înţelegerea patogenezei acesteia.

Patologie şi patogeneză

Riscul genetic şi factorii de mediu sunt recunoscuţi ca două elemente cheie în patogeneza bolii inflamatorii intestinale. O explozie de gene de susceptibilitate nou recunoscute atât pentru boala Crohn, cât şi pentru colita ulceroasă a fost descoperită prin asocieri la nivelul genomului. Aceste studii au evaluat mii de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) la mii de pacienţi cu boală inflamatorie intestinală şi le-au comparat cu SNP de la mii de persoane fără boală (martori). Aceste studii au descoperit anomalii în mai multe categorii de gene de susceptibilitate la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală. Acestea au inclus modulatori ai funcţiei imune, autofagiei şi funcţiei epiteliale care participă la interacţiunea dintre gazdă şi microorganism. Important este că riscul relativ al majorităţii acestor gene de susceptibilitate este scăzut (majoritatea au o creştere cu 20-30% a riscului relativ de a dezvolta boli). Prin urmare, majoritatea oamenilor care deţin alele de risc pentru boala inflamatorie intestinală nu dezvoltă boală.

Factorii genetici nu sunt în mod clar singurul care contribuie la boala inflamatorie intestinală. S-a descoperit că mulţi factori de mediu contribuie la dezvoltarea bolii Crohn, inclusiv microorganismele patogene (bacterii şi viruşi), repertoriul microbilor intestinali indigeni (microbiota), factorii dietetici, fumatul, răspunsurile imune defectuoase şi factorii psihosociali. Mai mult, studii recente sugerează că modelarea activităţii anumitor aspecte ale sistemului imunitar în perioada neonatală influenţează puternic răspunsurile imune la adult. Deoarece compoziţia microbiotei intestinale este transmisă în mare parte de către mamă, se consideră că efectele materne sunt, de asemenea, un factor care contribuie la boala gastrointestinală. Mai exact, expunerea timpurie la microbiota intestinală poate fi o componentă importantă a patogenezei bolii inflamatorii intestinale.

Intestinul normal este capabil să moduleze răspunsurile inflamatorii sincere la bombardamentul său constant cu antigene dietetice şi microbiene în lumen. Acest proces poate fi defect în boala Crohn, ducând la inflamaţie necontrolată. A existat un interes considerabil pentru rolul citokinelor, cum ar fi interleukinele şi factorul de necroză tumorală, în boala Crohn. Profilurile de citokine ale categoriilor Th1 şi TH17 au fost implicate în boala Crohn. Şoarecii care nu au citokină interleukina-10 care inhibă TH1 au un profil de citokină Th1 şi dezvoltă inflamaţie intestinală spontană. Anticorpii monoclonali la factorul de necroză tumorală alfa (TNFa) reduc inflamaţia la aceste animale şi pacienţi. Factori similari pot contribui la patogeneza colitei ulcerative, inclusiv infecţii, alergii la componentele dietetice, răspunsurile imune la bacterii şi auto-antigene şi factori psihosociali. La şoareci, întreruperea ţintită a genelor pentru receptorul celulelor T şi citokina IL-2 are ca rezultat boala tractului gastrointestinal asemănătoare colitei ulcerative.

Cele două forme de boală inflamatorie intestinală au diferenţe caracteristice şi, în multe cazuri, se suprapun considerabil în prezentare (Tabelul 13-12). Trăsăturile comune tuturor formelor de boală inflamatorie intestinală sunt ulceraţia mucoasei şi inflamaţia tractului

gastrointestinal, care nu se pot distinge, de fapt, de cea care poate apărea acut în timpul diareei infecţioase invazive. Alţi factori, în afară de prezenţa unor produse genetice cheie, inclusiv agenţi infecţioşi, răspunsuri imune modificate ale gazdei, leziuni intestinale mediate de imun, factori psihologici şi factori dietetici şi de mediu, pot contribui la o cale finală comună a răspunsului imun dezordonat.

TABELUL 13—12 Asemănări şi diferenţe între colita ulceroasă şi boala Crohn.

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, din Gopalswamy N. Boala inflamatorie intestinală. În: Sarnes HV et al, eds. Clinical Medicine: Selected Problems with Patophysiologic Corelations.Year Book, 1988.Copyright © Elsevier.

Manifestări clinice

Boala Crohn

Boala Crohn apare de obicei în ileonul distal. Cu toate acestea, distribuţia bolii poate implica şi colonul sau, mai puţin frecvent, orice altă regiune a tractului gastrointestinal (inclusiv cavitatea bucală, esofagul, stomacul şi intestinul subţire proximal). O trăsătură caracteristică este că zonele de ulceraţie şi inflamaţie apar într-un mod discontinuu şi implică întreaga grosime a peretelui intestinal. Recurenţa bolii poate apărea în regiunile anterior neafectate ale intestinului şi poate implica chiar mezenterul adiacent şi ganglionii limfatici. Combinaţia dintre ulceraţia profundă a mucoasei şi îngroşarea submucoasei conferă mucoasei implicate un aspect caracteristic de „pietruc".

Perforaţia, formarea fistulelor, formarea abceselor şi obstrucţia intestinală subţire sunt complicaţii frecvente ale bolii Crohn, deşi la majoritatea pacienţilor apare o evoluţie indolentă. Implicarea pe toată grosimea peretelui intestinal poate predispune la aceste complicaţii. Sângerarea frantă de la ulceraţiile mucoasei poate fi fie insidioasă, fie masivă, la fel ca şi enteropatia cu pierdere de proteine. O altă complicaţie importantă este o incidenţă crescută a cancerului intestinal şi de colon.

Pacienţii cu boala Crohn manifestă adesea simptome în afara tractului gastro-intestinal. Cel mai frecvent, la aceşti pacienţi se observă şi tulburări inflamatorii ale articulaţiilor (artrita), pielii (eritem nodos), ochiului (uveită, irită), mucoaselor (ulcere aftoase ale mucoasei bucale), căilor biliare (colangită sclerozantă) şi ficatului (hepatită cronică activă autoimună). Tulburări renale, în special nefrolitiaza, sunt observate la o treime dintre pacienţii cu boală Crohn, probabil legate de absorbţia crescută de oxalat asociată cu steatoree. Amiloidoza este o complicaţie gravă a bolii Crohn, la fel ca şi boala tromboembolă. Ambele complicaţii sunt probabil reflectări ale caracterului sistemic al procesului inflamator. Pacienţii sunt adesea subnutriţi şi prezintă dovezi ale stărilor de deficit de nutrienţi.

Colita ulcerativă

Spre deosebire de boala Crohn, inflamaţia în colita ulceroasă este limitată la mucoasa colonului şi a rectului. De obicei, începe la joncţiunea ano-rectală şi se extinde proximal. Colita ulceroasă şi boala Crohn sunt similare ca prezentare (de exemplu, diaree cu sânge şi malabsorbţie) şi cel puţin în unele dintre complicaţii (de exemplu, enteropatie cu pierdere de proteine şi malnutriţie), reflectând implicarea pe scară largă a mucoasei în ambele entităţi. În ambele condiţii, celulele inflamatorii acute (neutrofile) sunt localizate în epiteliul criptei (criptită) şi lumenele criptei (abcesele criptei). Există, de asemenea, o infiltrare robustă a celulelor inflamatorii cronice în mucoasă. Cu toate acestea, deoarece colita ulceroasă este în general limitată la mucoasă, obstrucţia, perforaţia şi formarea fistulelor nu sunt complicaţii tipice. Majoritatea pacienţilor au o boală uşoară şi, ca şi în cazul bolii Crohn, unii pacienţi vor avea doar unul sau două episoade în timpul vieţii. Ca şi în cazul bolii Crohn, există un risc crescut de adenocarcinom colonic care creşte odată cu durata bolii. Boala cronică poate duce, de asemenea, la afectarea muscularis propria, ducând la megacolon toxic, o zonă a colonului cu pereţi subţiri, dilatată şi slab mobilă, susceptibilă la ruptură. În mucoasă, leziunile cronice şi ulceraţia pot duce la excesul de ţesut de granulaţie care iese în lumenul intestinului (pseudopolipi).

Atât colita ulceroasă, cât şi boala Crohn pot intra în remisie după tratamentul cu agenţi antiinflamatori de primă linie, cum ar fi sulfasalazina şi glucocorticoizii. Boala Crohn şi colita ulceroasă răspund, de asemenea, la terapia cu anticorpi monoclonali împotriva citokinei inflamatorii TNFa. Aceste terapii anti-TNFa sunt acum utilizate în mod obişnuit pentru a trata pacienţii cu boală moderată până la severă, deoarece profilul beneficiu-risc al acestor agenţi este superior celui al corticosteroizilor. Mai mult, aceşti agenţi care economisesc steroizi pot fi utilizaţi pe termen lung pentru a menţine remisiunea clinică. Terapiile mai noi şi în curs de dezvoltare pentru IBD includ cele care vizează citokinele (interleukina-23), kinazele de semnalizare inflamatorie (Janus kinaza [JAK]) şi traficul de celule (integrine şi molecule de adeziune).

Istoria naturală a ambelor boli este de perioade de remisiune întrerupte de boală activă; terapia medicală în timpul exacerbărilor este direcţionată către măsuri de susţinere şi încercări de a induce remisiunea. Deoarece aceste boli pot recidiva după rezecţia regiunilor implicate ale tractului gastro-intestinal, managementul operator se limitează în general la ameliorarea obstrucţiei intestinale persistente simptomatice sau a sângerării.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se diferenţiază boala inflamatorie intestinală de diareea infecţioasă?

Care sunt diferenţele dintre colita ulceroasă şi boala Crohn?

Care sunt complicaţiile bolii inflamatorii intestinale?

BOALA DIVERTICULĂ

Prezentare clinică

Aproape 80% dintre pacienţii cu diverticuli sunt asimptomatici, cu excepţia constipaţiei cronice. Dintre cei care dezvoltă alte simptome, cea mai frecventă prezentare este o durere abdominală inferioară intermitentă şi imprevizibilă (diverticulită). Caracteristicile suplimentare ale prezentării depind de care dintre cele două complicaţii majore ale diverticulului dezvoltă pacientul.

Un pacient care dezvoltă diverticulită (vezi discuţia ulterioară) se poate prezenta cu febră şi cu simptome şi semne de iritaţie peritoneală (pază, sensibilitate de rebound, absenţa zgomotelor intestinale). Un pacient care dezvoltă sângerare diverticulară poate prezenta scaune care sunt fie sincer sângeroase, fie pozitive pentru sânge ocult.

Etiologie

Diverticuloza rezultă dintr-o deformare dobândită a colonului în care mucoasa şi submucoasa hernează prin musculara subiacentă (Figura 1322). Incidenţa acestei boli este crescută cu stilul de viaţă bogat, occidentalizat. O raritate la începutul secolului, astăzi afectează 30% dintre adulţii din populaţia SUA. Incidenţa sa creşte odată cu vârsta, începând de la aproximativ 40 de ani. Studiile epidemiologice sugerează că consumul de alimente foarte rafinate şi mai puţine fibre, cu o prevalenţă crescută a constipaţiei cronice, poate fi responsabil pentru prevalenţa crescută a bolii diverticulare.

Patologie şi patogeneză

Diverticuloza

Majoritatea diverticulilor dobândiţi apar în colon; colonul descendent şi sigmoidul (partea stângă) sunt implicate în peste 90% din cazuri. Se crede că atât factorii structurali, cât şi funcţionali contribuie la dezvoltarea diverticulozei. Anomaliile dobândite în ţesutul conjunctiv al peretelui colonului sunt considerate a fi baza structurală a rezistenţei diminuate la hernia mucoasei şi submucoasei (vezi Figura 13-22). Se crede că anormalitatea funcţională este legată de constipaţia cronică şi dezvoltarea unui gradient de presiune transmural de la lumenul colonului la spaţiul peritoneal, ca urmare a contracţiei musculare viguroase a peretelui colonului. Această anomalie funcţională este cel mai probabil legată de schimbările în obiceiurile alimentare; scăderea fibrelor alimentare face mai dificilă propulsarea înainte a fecalelor la presiuni transmurale normale. Se crede că această contracţie musculară crescută, care contribuie la dezvoltarea bolii diverticulare, provoacă durerea abdominală, care este simptomul cardinal al bolii diverticulare necomplicate. Durerea poate dura de la ore la zile, cu o uşurare bruscă la trecerea de flatus sau fecale. Constipaţia sau diareea şi flatulenţa sunt constatări frecvente în timpul unor astfel de episoade, ceea ce duce la sugestia că există o relaţie între sindromul de colon iritabil şi dezvoltarea diverticulozei. Tratamentul durerii bolii diverticulare cu opioide este contraindicat deoarece opioidele cresc direct presiunea intraluminală şi, prin urmare, pot creşte riscul de perforare.

Sângerare diverticulară

Diverticulii sunt o sursă de sângerare la 3-5% dintre pacienţii cu diverticuloză. Ramurile arterelor intramurale colonice (vasa recta) sunt strâns asociate cu sacul diverticular, ducând probabil la ruptură ocazională şi sângerare. Aceasta este cea mai frecventă cauză de sângerare masivă a gastrointestinului inferior la vârstnici. Sângerarea diverticulară este de obicei nedureroasă şi nu se crede că este asociată cu un focar de inflamaţie.

Diagnosticul diferenţial al sângerării nedureroase pe rect include şi hemoroizi interni (canale venoase dilatate în canalul anal) şi angiodisplazie. Acesta din urmă constă în proliferări mici, focale, ale vaselor de sânge dilatate în mucoasă, întâlnite de obicei la pacienţii vârstnici.

Diverticulita

Această complicaţie cea mai frecventă a diverticulozei se dezvoltă atunci când o zonă focală a inflamaţiei apare în peretele unui diverticul ca răspuns la iritaţia de către materialul fecal. Pacientul dezvoltă simptome de durere abdominală şi febră cu risc de progresie spre abces cu sau fără perforaţie. Aceste simptome imită apendicita acută; cu toate acestea, durerea se localizează de obicei în cadranul abdominal inferior stâng (mai degrabă decât în dreapta). Perforaţiile sunt de obicei autonome, dar potenţialul de formare ulterioară a fistulelor şi obstrucţie intestinală este mare. Aproximativ 15-25% dintre pacienţii care dezvoltă diverticulită vor necesita intervenţii chirurgicale.

Manifestări clinice

Aproximativ o cincime din toţi indivizii cu boală diverticulară dezvoltă una dintre cele două complicaţii majore: sângerare diverticulară sau diverticulită. Aceste tulburări trebuie să fie diferenţiate de carcinom, boli inflamatorii intestinale, infecţii şi leziuni ischemice. Ischemia poate apărea dintr-o varietate de afecţiuni, inclusiv ateroscleroză, vasculită, stări de hipercoagulare, insuficienţă cardiacă şi şoc. Diagnosticul definitiv se face de obicei prin colonoscopie.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Unde în tractul gastro-intestinal apar majoritatea diverticulilor?

Ce factori predispozanţi contribuie la dezvoltarea bolii diverticulare?

Care sunt complicaţiile majore ale bolii diverticulare?

SINDROMUL CESTULUI IRITABIL

Sindromul intestinului iritabil este cea mai frecventă cauză de trimitere la gastroenterologi. Se caracterizează prin alterarea obiceiurilor intestinale cu dureri abdominale în absenţa oricărui proces patologic organic detectabil sau a motricităţii specifice sau a anomaliilor structurale.

O schimbare a obiceiurilor intestinale cu creşterea diareei, constipaţiei sau alternarea diareei şi constipaţiei este principalul simptom al sindromului de colon iritabil. Durerea abdominală, care poate fi cauzată de spasme intestinale, este, de asemenea, comună tuturor pacienţilor cu sindrom de colon iritabil. Balonarea sau distensia abdominală percepută este o altă caracteristică comună. Gazul intraluminal poate rezulta din înghiţirea aerului, diminuarea absorbţiei gazelor şi fermentaţia bacteriană, deşi cauza sindromului de colon iritabil este necunoscută. Stresul pare să aibă o influenţă considerabilă asupra acestor simptome. Simptomele sindromului de intestin iritabil apar frecvent în timpul sau după un eveniment stresant, iar evenimentele stresante de la începutul vieţii pot predispune la dezvoltarea sindromului de intestin iritabil.

O mare parte din înţelegerea noastră a fiziopatologiei sindromului de colon iritabil derivă din studiul motilităţii. La persoanele normale, contracţiile peristaltice de mare amplitudine apar de 6-8 ori pe zi. La pacienţii constipaţi cu sindrom de colon iritabil, frecvenţa contracţiilor peristaltice de mare amplitudine ale intestinului este diminuată în comparaţie cu subiecţii normali, sugerând că constipaţia se poate datora motilităţii diminuate. Hiperalgezia viscerală poate apărea şi la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. La pacientii cu sindrom de colon iritabil, distensia colonului cu un balon, intr-un grad care nu este dureroasa la indivizii normali, poate induce durere, indicatoare de hiperalgezie viscerala.

Sindromul intestinului iritabil este o tulburare complexă, iar cauza sa este puţin înţeleasă. Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica tulburarea, inclusiv modificări ale sensibilităţii sistemelor nervoase extrinsec şi intrinsec ale intestinului, care pot contribui la senzaţii exagerate de durere şi la controlul anormal al motilităţii şi secreţiei intestinale. O modificare a echilibrului de secreţie şi absorbţie este, de asemenea, o cauză potenţială. Disbioza microbiană este o altă etiologie potenţială importantă. Această etiologie este susţinută de răspunsul simptomelor unor pacienţi la terapia cu antibiotice sau probiotice. Deşi nu există o inflamaţie grosolană a intestinului, există rapoarte despre un aflux crescut de celule inflamatorii (limfocite) în colonul persoanelor afectate, precum şi despre distrugerea neuronilor enterici. O teorie propusă este că sindromul intestinului iritabil se dezvoltă ca urmare a unei crize mai devreme şi rezolvate de inflamaţie interstiţială. La animalele de experiment, inducerea inflamaţiei intestinale induce hiperalgezie viscerală şi motilitate şi secreţie intestinală alterată care persistă la multe luni după ce inflamaţia este rezolvată. Un mecanism similar poate apărea la un subgrup de pacienţi care dezvoltă sindromul intestinului iritabil după ce o infecţie provoacă inflamaţie intestinală.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Enumeraţi trei caracteristici ale sindromului de colon iritabil.

Care sunt posibilii factori în patogeneza sindromului de colon iritabil?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 770-73 pentru răspunsuri)

CAZUL 67

Un bărbat de 60 de ani se prezintă la clinică cu antecedente de 3 luni de agravare treptată a disfagiei (dificultate la înghițire). El a observat mai întâi problema când a mâncat alimente solide, cum ar fi friptura, dar acum se întâmplă chiar și cu apă de băut. Are senzația că orice înghite i se blochează în piept și nu intră în stomac. De asemenea, a dezvoltat arsuri la stomac care se agravează, mai ales când s-a culcat și a trebuit să se sprijine noaptea pentru a reduce arsurile la stomac. A slăbit 10 kg din cauza dificultăților de înghițire. Examenul lui fizic este neremarcabil. O radiografie cu bariu dezvăluie o scădere a peristaltismului corpului esofagului împreună cu dilatarea esofagului inferior și închiderea strânsă a sfincterului esofagian inferior. Esofagul distal și sfincterul esofagian inferior au un aspect cioc. Există foarte puțină trecere de bariu în stomac.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil la acest pacient și care este patofiziologia de bază a acestei afecțiuni?

Toxina botulinica poate fi folosita pentru a trata aceasta afectiune. Cum ajută la ameliorarea simptomelor?

Care sunt posibilele complicații ale acestei tulburări și cum apar ele?

CAZUL 68

O femeie de 32 de ani se prezintă la furnizorul ei de asistență medicală primară, plângându-se de o senzație persistentă de arsură în piept și abdomenul superior. Simptomele se agravează noaptea în timp ce ea este întinsă și după mese. Ea a încercat să bea cacao fierbinte pentru a o ajuta să doarmă. Ea este fumătoare și se bazează frecvent pe benzodiazepine pentru insomnie. Ea observă un gust acru în gură în fiecare dimineață. Examenul ei fizic este normal.

Întrebări

Care este mecanismul patogenetic al tulburării GI a acestui pacient?

Cum poate influența stilul ei de viață simptomele ei?

Care sunt unele complicații ale bolii cronice de reflux esofagian?

CAZUL 69

Un bărbat de 74 de ani cu osteoartrită severă se prezintă la urgențe raportând două episoade de melenă (scaune negre) fără hematochezie (sânge roșu aprins în scaune) sau hematemeză (vărsături cu sânge). El ia 600 mg de ibuprofen de trei ori pe zi pentru a-și controla durerea de artrită. El neagă consumul de alcool. La examinare, tensiunea lui este de

150/70 mm Hg, iar pulsul de repaus este de 96/min. Epigastrul său este puţin sensibil la palpare. Examenul rectal dezvăluie scaun negru de gudron în boltă, extrem de pozitiv pentru sânge ocult. Endoscopia demonstrează un ulcer gastric de 3 cm. Helicobacter pylori este identificat pe biopsiile locului ulcerului.

Întrebări

Care sunt unele dintre mecanismele propuse pentru boala acido-peptică şi în special boala ulcerului gastric?

Cum îl poate predispune utilizarea analgezice a acestui pacient la boala acido-peptică?

Ce rol joacă infecţia cu H pylori în patogenia bolii ulceroase? Cum ar trebui luat în considerare acest lucru atunci când se tratează acest pacient?

CAZUL 70

Un bărbat în vârstă de 67 de ani cu diabet zaharat de tip 2 este consultat de medicul său primar pentru greaţă, vărsături, balonare şi diaree intermitentă frecvente în ultimele 2 săptămâni. Vărsăturile apar de obicei la aproximativ 1-2 ore după masă. El afirmă că în ultimul an, a devenit din ce în ce mai deprimat după moartea soţiei sale şi a fost mai puţin aderent la regimul său de hipoglicemie orală şi la insulina de seară. De asemenea, raportează 6 luni de agravare a durerii neuropatice la picioare. Nivelul lui de glucoză din sânge de la degetul a jeun este de 253 mg/dL.

Întrebări

Cum poate contribui diabetul la dezvoltarea gastroparezei? Este controlul slab al glicemiei al acestui pacient o cauză sau o consecinţă a gastroparezei?

Cum poate întârzia golirea gastrică să provoace diaree?

CAZUL 71

O femeie de 40 de ani se prezintă la urgenţă cu antecedente de agravare a durerii în cadranul superior drept. Durerea a început după ce a luat pizza la cină în urmă cu 2 zile şi este descrisă ca o senzaţie ascuţită, înjunghiată, sub coasta dreaptă. De asemenea, s-a simţit rău, a făcut greaţă uşoară şi a avut febră scăzută. Nu au existat vărsături sau diaree. Examenul fizic relevă o femeie obeză cu febră scăzută şi sensibilitate la palparea cadranului superior drept al abdomenului. O ecografie abdominală evidenţiază un calcul biliar de 2 cm blocat în canalul cistic cu umflarea vezicii biliare şi îngroşarea peretelui vezicii biliare.

Întrebări

Care sunt mecanismele implicate în formarea calculilor biliari?

Ce factori din patogeneza calculilor biliari pot fi responsabili pentru faptul că este mai frecventă la femeile aflate în premenopauză?

Ce complicaţii locale pot rezulta din boala litiază biliară?

CAZUL 72

Un bărbat de 45 de ani vine la clinică cu antecedente de balonare excesivă, flatus urât mirositoare şi scaune moale în ultimele câteva luni. El observă că la aproximativ 30-60 de minute după micul dejun în fiecare dimineaţă, el are crampe, balonare, trecerea de flatus mirositoare şi o mişcare a intestinului foarte lexă şi apoasă. Nu a văzut sânge sau mucus în scaun şi, de asemenea, neagă orice pierdere în greutate. Acest lucru nu se întâmplă cu prânzul sau cina. În fiecare zi, la micul dejun, mănâncă un castron mare de cereale cu lapte şi un smoothie cu iaurt. Examenul fizic este neremarcabil cu zgomote intestinale normale, fără organomegalie şi fără sensibilitate abdominală. El a fost sfătuit să facă un test alimentar de oprire a consumului de lactate timp de 1 săptămână. Toate simptomele sale se rezolvă şi este diagnosticat cu intoleranţă la lactoză.

Întrebări

De ce oamenii dezvoltă intoleranţă la lactoză?

De ce incapacitatea de a digera lactoza duce la diaree?

CAZUL 73

Un bărbat în vârstă de 42 de ani cu boală Crohn de lungă durată se prezintă la departamentul de urgenţă cu un istoric de 1 zi de creştere a distensiei abdominale, durere şi constipaţie. Are greaţă şi a vărsat material biliar. Nu are antecedente de operaţie abdominală şi a avut două exacerbări ale bolii în acest an. Este febril cu o temperatură de 38,5°C. Examenul evidenţiază multiple ulcere aftoase orale, zgomote intestinale hiperactive şi un abdomen puternic destins, sensibil sensibil, fără

o masă apreciabilă. Radiografiile abdominale dezvăluie mai multe niveluri de aer-fluid în intestinul subţire cu gaze colonice minime, constatări în concordanţă cu o obstrucţie a intestinului subţire.

Întrebări

Descrieţi semnificaţia ulcerelor aftoase bucale în distribuţia bolii Crohn.

Ce factori se consideră că sunt implicaţi în patogeneza bolii Crohn? Care sunt dovezile care susţin rolul citokinelor în patogeneza bolii Crohn?

Care sunt complicaţiile gastrointestinale ale bolii Crohn?

Descrieţi câteva dintre manifestările extraintestinale ale bolii Crohn.

CAZUL 74

Un bărbat de 56 de ani se prezintă la medic cu un istoric de 8 săptămâni de agravare treptată a diareei. A avut până la opt mişcări intestinale apoase pe zi, ocazional amestecate cu sânge. S-a simţit obosit şi are un oarecare disconfort în cadranul inferior stâng. El neagă orice călătorie, infecţii recente sau utilizarea recentă a antibioticelor. O colonoscopie arată colita cronică a întregului rect şi a colonului sigmoid. Culturile de scaun şi alte studii pentru agenţii patogeni enterici sunt negative.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil şi de ce?

Agenţii antiinflamatori precum sulfasalazina şi glucocorticoizii au fost utilizaţi în mod tradiţional în tratamentul acestei afecţiuni. Care sunt unii dintre agenţii mai noi care pot fi, de asemenea, utilizaţi?

De ce pacienţii cu această afecţiune fac adesea colonoscopii de supraveghere? Care este o altă complicaţie de temut a acestei afecţiuni?

CAZUL 75

O femeie în vârstă de 76 de ani cu constipaţie cronică raportează un istoric de 4 zile de durere abdominală „dureroasă" în cadranul inferior stâng, notată 7/10, însoţită de febră scăzută şi greaţă. O colonoscopie efectuată acum 2 ani a evidenţiat boala diverticulară sigmoidă. La examinare, ea are o temperatură de 38,6°C. Abdomenul ei are o masă sensibilă de 3 x 2 cm în cadranul inferior stâng. Zgomotele intestinale sunt normale. Scaunul ei este pozitiv pentru sânge ocult. O serie abdominală arată un model de gaze intestinale în concordanţă cu ileus şi nicio dovadă de aer peritoneal liber. O tomografie computerizată cu contrast al abdomenului şi al pelvisului arată căderea grăsimilor pericolonice fără nicio dovadă de abces. A început să ia antibiotice şi lichide intravenoase, cu o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor.

Întrebări

Descrieţi patogeneza bolii diverticulare.

De ce ar trebui evitate opioidele în tratamentul durerilor abdominale?

Care sunt complicaţiile bolii diverticulare?

CAZUL 76

O femeie de 32 de ani vine la clinică plângându-se de o antecedente de 3 luni de balonare abdominală, dureri abdominale crampe şi o modificare a obiceiurilor sale intestinale. Anterior a avut mişcări intestinale regulate, dar în urmă cu 4 luni, a dezvoltat gastroenterită cu greaţă şi vărsături după o croazieră. Diareea şi vărsăturile constante au dispărut după o săptămână, dar de atunci a avut perioade de constipaţie, care durează până la 3 zile, alternând cu perioade de diaree. În timpul episoadelor diareice, ea poate avea trei până la

patru mișcări intestinale libere pe zi, deși fără sânge sau mucus în scaun. Ea descrie crampe abdominale difuze și balonare care sunt oarecum ameliorate de mișcările intestinale. Simptomele ei se agravează în perioadele de stres. Nu a existat nicio pierdere în greutate sau febră. Nu există nicio asociere cu anumite alimente (de exemplu, grâu sau produse lactate). Examenul ei fizic este neremarcabil, cu excepția sensibilității abdominale ușoare, fără recul sau pază. Testele serologice pentru boala celiacă sunt negative. Stooculturile și examinările sunt negative pentru infecții bacteriene sau parazitare. O colonoscopie este neremarcabilă.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care sunt teoriile despre fiziopatologia acestei afecțiuni?

REFERINȚE

General

Beumer J și colab. Reglarea și plasticitatea celulelor stem intestinale în timpul homeostaziei și regenerării. Dezvoltare. 2016 Oct 15;143(20):3639-49. [PMID: 27802133]

Bridwell-Rabb J și colab. Vitamina B12 din nou în centrul atenției. Curr Opin Chem Biol. 2017 Apr;37:63-70. [PMID: 28167430]

Browning KN și colab. Nervul vag în reglarea poftei de mâncare, starea de spirit și inflamația intestinală. Gastroenterologie. 2017 Mar;152(4):730-44. [PMID: 27988382]

Lechuga S și colab. Perturbarea barierei epiteliale în timpul inflamației intestinale: căutarea de noi molecule și mecanisme. Biochim Biophys Acta. 2017 iulie;1864(7):1183-94. [PMID: 28322932]

Martini E și colab. Reparați-vă gardurile: bariera epitelială și relația acesteia cu imunitatea mucoasei în bolile inflamatorii intestinale. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 23 martie 2017;4(1):33-46. [PMID: 28560287]

Powell N și colab. Sistemul imunitar al mucoasei: regulator principal al comunicațiilor bidirecționale intestin-creier. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;14(3):143-59. [PMID: 28096541]

Singh V și colab. Traducerea fiziologiei moleculare a transportului intestinal în tratamentul farmacologic al diareei: stimularea absorbției Na+. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 ian;12(1):27-31. [PMID: 24184676]

Smith JP și colab. Gastrina și cancerul gastric. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar 14;4(1):75-83. [PMID: 28560291]

Willet SG şi colab. Diferenţierea organelor stomacale şi a liniei celulare: de la embriogeneză la homeostazia adulţilor. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 septembrie;2(5):546-59. [PMID: 27642625]

Boala GI

Buckley A şi colab. Biologia celulară a reglarii barierei joncţiunii strânse şi a bolii mucoasei. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2 ian 2018;10(1):a029314. [PMID: 28507021]

Coati I et al. Gastrita autoimună: punctul de vedere al patologului. World J Gastroenterol. 2015 Nov 14;21(42):12179-89. [PMID: 26576102]

Hunt RH şi colab. Stomacul în sănătate şi boală. Intestin. 2015 Oct;64(10):1650-68. [PMID: 26342014]

Mills JC şi colab. Celule stem de rezervă: celulele diferenţiate se reprogramează pentru a alimenta repararea, metaplazia şi neoplazia în

tractul gastrointestinal adult. Semnal Sci. 2015 Iul 14;8(385):re8. [PMID: 26175494]

Postler TS şi colab. Înţelegerea holobiontului: cum metaboliţii microbieni afectează sănătatea umană şi modelează sistemul imunitar. Cell Metab. 2017 Iul 5;26(1):110-30. [PMID: 28625867]

Rokkas T şi colab. O revizuire sistematică şi meta-analiză a rolului eradicării Helicobacter pylori în prevenirea cancerului gastric. Ann Gastroenterol. 2017;30(4):414-23. [PMID: 28655977]

Udager AM şi colab. Dezvoltarea corectă a muşchiului neted longitudinal exterior al pilorului şoarecelui necesită Nkx2-5 şi Gata3. Gastroenterologie. 2014 ian;146(1):157-65. [PMID: 24120474]

Acalazie şi reflux esofagian

Boeckxstaens GE et al. Acalazia. Lancet. 4 ianuarie 2014;383(9911):83-93. [PMID: 23871090]

Elias PS şi colab. Rolul suprimării acidului în esofagul Barrett. Am J Med. 2017 mai;130(5):525-9. [PMID: 28159599]

Furuzawa-Carballeda J şi colab. Noi perspective asupra fiziopatologia acalaziei şi implicaţiile pentru tratamentul viitor. World J Gastroenterol. 21 septembrie 2016;22(35):7892-907. [PMID: 27672286]

Kalatskaya I. Prezentare generală a modificărilor moleculare majore în timpul progresiei de la esofagul Barrett la adenocarcinomul esofagian. Ann NY Acad Sci. 2016 oct;1381(1):74-91. [PMID: 27415609]

Mikami DJ şi colab. Fiziologia şi patogeneza bolii de reflux gastroesofagian. Surg Clin North Am.

iunie;95(3):515-25. [PMID: 25965127]

Nadaleto BF şi colab. Boala de reflux gastroesofagian la obezi: fiziopatologie şi tratament. Chirurgie.

Feb;159(2):475-86. [PMID: 26054318]

Pandolfino JE et al. Acalazia: o revizuire sistematică. JAMA. 2015 mai 12;313(18):1841-52. [PMID: 25965233]

Pressman A şi colab. Etiologia şi patogeneza acalaziei idiopatice. J Clin Gastroenterol. 2017 Mar;51(3):195-202. [PMID: 28009686]

Spechler SJ şi colab. Un rezumat al conferinţei James W. Freston din 2016 a Asociaţiei Americane de Gastroenterologie: Metaplazia intestinală în esofag şi stomac: origini, diferenţe, asemănări şi semnificaţie. Gastroenterologie. 2017 iulie;153(1):e6-e13. [PMID: 28583825]

Stavropoulos SN şi colab. Diagnosticul şi managementul acalaziei esofagiene. BMJ. 13 septembrie 2016;354:i2785. [PMID: 27625387]

Tuason J şi colab. Starea actuală a managementului acalaziei: o revizuire a diagnosticului şi tratamentului. J Gastroenterol. 2017 Apr;52(4):401-6. [PMID: 28188367]

Wang DH şi colab. Transangajare: deschiderea drumului către metaplazia lui Barrett. Adv Exp Med Biol. 2016;908:183-212. [PMID: 27573773]

Boala Acido-Peptică

Backert S şi colab. Patogenia infecţiei cu Helicobacter pylori. Helicobacter. 2016 Sep;21(Suppl 1):19-25. [PMID: 27531534]

Freedberg DE şi colab. Riscurile şi beneficiile utilizării pe termen lung a inhibitorilor pompei de protoni: evaluarea experţilor şi sfaturi de cele mai bune practici de la Asociaţia Americană de Gastroenterologie. Gastroenterologie. 2017 Mar;152(4):706-15. [PMID: 28257716]

Lanas A şi colab. Boala ulcerului peptic. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):613-24. [PMID: 28242110]

Potamitis GS şi colab. Helicobacter pylori şi boli nemaligne. Helicobacter. 2015 Sep;20(Suppl 1):26- 9. [PMID: 26372821]

Schubert ML. Secretia acidului gastric. Curr Opin Gastroenterol. 2016 noiembrie;32(6):452-60. [PMID: 27607343]

Gastropareză şi alte tulburări de motilitate gastrointestinală

Bragg D şi colab. Ileus postoperator: evoluții recente în fiziopatologie şi management. Clin Nutr. 2015 iunie;34(3):367-76. [PMID: 25819420]

Camilleri M. Dispepsie funcţională şi gastropareză. Dig Dis. 2016;34(5):491-9. [PMID: 27332558]

Chen JD şi colab. Terapii electrice pentru tulburările de motilitate gastrointestinală. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 mai;11(5):407-18. [PMID: 28277856]

Koch KL şi colab. Gastropareza diabetică. Gastroenterol Clin North Am. 2015 Mar;44(1):39-57. [PMID: 25667022]

Liu N şi colab. Actualizări ale gastroparezei despre patogeneză şi management. Ficat intestinal. 15 septembrie 2017;11(5):579-89. [PMID: 28535580]

Nguyen LA şi colab. Prezentarea clinică şi fiziopatologia gastroparezei. Gastroenterol Clin North Am. 2015 Mar;44(1):21-30. [PMID: 25667020]

Parkman HP. Gastropareza idiopatică. Gastroenterol Clin North Am. 2015 Mar;44(1):59-68. [PMID: 25667023]

Stein B şi colab. Gastropareza: o revizuire a diagnosticului actual şi a opțiunilor de tratament. J Clin Gastroenterol. 2015 Aug;49(7):550-8. [PMID: 25874755]

Tack J şi colab. Gastropareza. Curr Opin Gastroenterol. 2015 noiembrie;31(6):499-505. [PMID: 26406565]

Taylor RW. Probleme de motilitate intestinală în boli critice. Crit Care Clin. 2016 Apr;32(2):191-201. [PMID: 27016161]

Westfal ML şi colab. Neuropatii enterice pediatrice: diagnostic şi management curent. Curr Opin Pediatr.

iunie;29(3):347-53. [PMID: 28319561]

Boala de calcul biliar

Gomes CA şi colab. Colecistita acută calculoasă: revizuirea celor mai bune practici actuale. World J Gastrointest Surg. 27 mai 2017;9(5): 118-26. [PMID: 28603584]

Shabanzadeh DM şi colab. Determinanți pentru formarea calculilor biliari - un nou studiu de cohortă de date şi o revizuire sistematică cu meta-analiză. Scand J Gastroenterol. 2016 Oct;51(10):1239-48. [PMID: 27232657]

Tazuma S şi colab. Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi pentru colelitiază 2016. J Gastroenterol. 2017 Mar;52(3):276-300. [PMID: 27942871]

Diaree

Camilleri M et al. Fiziopatologia, evaluarea și gestionarea diareei apoase cronice. Gastroenterologie. Februarie 2017;152(3):515-32. [PMID: 27773805]

DuPont HL. Diaree persistentă: o revizuire clinică. JAMA. 28 iunie 2016;315(24):2712-23. [PMID: 27357241]

Giddings SL și colab. Diareea calatorului. Med Clin North Am. 2016 Mar;100(2):317-30. [PMID: 26900116]

Odenwald MA și colab. Bariera epitelială intestinală: o țintă terapeutică? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 ian;14(1):9-21. [PMID: 27848962]

Thiagarajah JR și colab. Diaree secretorie: mecanisme și terapii emergente. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Aug;12(8):446-57. [PMID: 26122478]

Boala inflamatorie intestinală

Abraham C și colab. Lecții învățate din studiile care vizează căile citokinelor la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Gastroenterologie. Februarie 2017;152(2):374-88. [PMID: 27780712]

Dalal SR și colab. Baza microbiană a bolilor inflamatorii intestinale. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4190- 6. [PMID: 25083986]

Kaplan GG și colab. Înțelegerea și prevenirea creșterii globale a bolii inflamatorii intestinale. Gastroenterologie. Februarie 2017;152(2):313-21. [PMID: 27793607]

McGovern DP și colab. Genetica bolilor inflamatorii intestinale. Gastroenterologie. 2015 oct;149(5):1163-76. [PMID: 26255561]

Park JR și colab. Îngrijirea primară a pacientului cu boală inflamatorie intestinală. Med Clin North Am. 2015 septembrie;99(5):969-87. [PMID: 26320042]

Rosen MJ și colab. Boala inflamatorie intestinală la copii și adolescenți. JAMA Pediatr. 2015 nov;169(11):1053-60. [PMID: 26414706]

Sartor RB și colab. Rolurile bacteriilor intestinale, virușilor și ciupercilor în patogeneza bolilor inflamatorii intestinale și a abordărilor terapeutice. Gastroenterologie. 2017 Feb;152(2):327-39. [PMID: 27769810]

Boala diverticulară

Feuerstein JD și colab. Diverticuloza si diverticulita. Mayo Clin Proc. 2016 Aug;91(8):1094-104. [PMID: 27156370]

Scaioli E şi colab. Fiziopatologia şi strategiile terapeutice pentru boala diverticulară simptomatică necomplicată a colonului. Dig Dis Sci. 2016 Mar;61(3):673-83. [PMID: 26458921]

Sindromul intestinului iritabil

Chey WD şi colab. Sindromul intestinului iritabil: o revizuire clinică. JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58. [PMID: 25734736]

Deiteren A şi colab. Sindromul colonului iritabil şi hipersensibilitate viscerală: factori de risc şi mecanisme fiziopatologice. Acta Gastroenterol Belg. 2016 Mar;79(1):29-38. [PMID: 26852761]

Martin-Vinas JJ şi colab. Răspunsul imun în sindromul colonului iritabil: o revizuire sistematică a mediatorilor inflamatori sistemici şi mucoşi. J Dig Dis. 2016 septembrie;17(9):572-81. [PMID: 27426409]

Sayuk GS şi colab. Sindromul intestinului iritabil: concepte moderne şi opţiuni de management. Am J Med. 2015 Aug;128(8):817-27. [PMID: 25731138]

CAPITOL

14

Boala de ficat

Nizar A. Mukhtar, MD, & Mandana Khalili, MD, MAS

Deşi mulţi agenţi şi procese patogeni diferiţi pot afecta ficatul (Tabelul 14-1), aceştia se manifestă în general la pacienţii individuali într-un număr limitat de moduri care pot fi evaluate prin evaluarea unor parametri cheie. Boala hepatică poate fi acută sau cronică, focală sau difuză, uşoară sau severă şi reversibilă sau ireversibilă. Majoritatea cazurilor de boală hepatică acută (de exemplu, cauzată de hepatită virală) sunt atât de uşoare încât nu se adresează niciodată unui medic. Simptomele tranzitorii de oboseală, pierderea poftei de mâncare şi greaţă sunt adesea atribuite altor cauze (de exemplu, gripă), iar anomaliile biochimice minore care se referă la ficat care ar fi identificate în studiile de sânge nu sunt descoperite. Pacientul se recuperează fără consecinţe medicale de durată. În alte cazuri de leziuni hepatice acute, simptomele şi semnele sunt suficient de severe pentru a solicita asistenţă medicală. Întreaga gamă de funcţii hepatice poate fi afectată sau doar câteva, aşa cum este cazul leziunilor hepatice rezultate din anumite medicamente care provoacă afectarea izolată a rolului ficatului în formarea bilei (colestază). Ocazional, leziuni hepatice virale, induse de medicamente şi alte leziuni hepatice acute apar într-o manieră copleşitoare, ducând la moartea masivă a celulelor hepatice şi la insuficienţă progresivă a mai multor organe. Acest sindrom de insuficienţă hepatică acută (numit şi insuficienţă hepatică fulminantă) are o rată de mortalitate ridicată; cu toate acestea, în ultimii ani, utilizarea transplantului hepatic de urgenţă a îmbunătăţit semnificativ supravieţuirea.

TABEL 14—1 Boli hepatice.

Reproduce, cu permisiunea, din Ghany M et al Approach to the patient with hepati disease. În: Kasper D et a L eds, Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 19-a, McGraw-Hill, 2015.

Leziunile hepatice pot continua dincolo de episodul acut initial sau pot fi recurente (hepatita cronica). În unele cazuri de hepatită cronică, funcţia hepatică rămâne stabilă sau procesul bolii se rezolvă în cele din urmă cu totul. În alte cazuri, există o deteriorare progresivă şi ireversibilă a funcţiei hepatice.

Ciroza este consecinţa finală a leziunii hepatice progresive. Ciroza poate apărea într-un subgrup de cazuri de hepatită cronică care nu se rezolvă spontan sau după episoade repetate de leziune hepatică acută, ca în cazul alcoolismului cronic. În ciroză, ficatul devine dur, micşorat şi nodular şi prezintă o funcţie afectată şi o rezervă diminuată din cauza scăderii cantităţii de ţesut hepatic funcţional. Mai important, fizica fluxului sanguin este modificată astfel încât presiunea în vena portă este crescută. Ca rezultat, sângele este deviat în jurul ficatului, mai degrabă decât filtrat prin ficat. Acest fenomen, denumit manevră portal-la-sistemică (sau portosistemică), are efecte profunde asupra funcţiei diferitelor sisteme de organe şi pregăteşte scena pentru anumite complicaţii devastatoare ale bolii hepatice (descrise mai târziu).

Deşi boala hepatică care rezultă din multe cauze diferite se poate prezenta în moduri comune, este şi inversul adevărat (adică, boala hepatică din cauze specifice poate avea manifestări distinct diferite la diferiţi pacienţi). De exemplu, luaţi în considerare doi pacienţi cu hepatită virală acută: unul poate prezenta ochi şi piele galbenă - o manifestare a funcţiei hepatice afectate - care nu se plâng de nimic mai mult decât mâncărime, oboseală şi pierderea poftei de mâncare, în timp ce celălalt poate fi adus la unitatea de urgenţă moribund, cu sângerare gastrointestinală (GI) masivă şi encefalopatie. Asemenea variaţii în severitatea bolii hepatice se datorează probabil unor factori genetici, imunologici şi de mediu (inclusiv, poate, nutriţionali), care sunt în prezent puţin înţeleşi.

Consecinţele bolii hepatice pot fi fie reversibile, fie ireversibile. Cele care rezultă direct din deteriorarea acută a celulelor funcţionale ale ficatului, în special a hepatocitelor, fără distrugerea capacităţii de regenerare a ficatului, sunt în general reversibile. La fel ca multe organe ale corpului, ficatul are în mod normal atât o capacitate uriaşă de rezervă pentru diferitele reacţii biochimice pe care le desfăşoară, cât şi capacitatea de a regenera celule complet diferenţiate şi, prin urmare, de a se recupera complet după leziuni acute. Astfel, doar în cazurile cele mai fulminante sau în stadiul terminal al bolii sunt insuficiente hepatocite reziduale pentru a menţine funcţiile hepatice esenţiale minime. Mai frecvent, pacienţii prezintă semne tranzitorii de necroză a celulelor hepatice şi funcţionare dezordonată, urmate de recuperare completă. Simptomele şi semnele acestui tip de leziune

hepatică acută pot fi înţelese cel mai bine ca o afectare a funcţiilor biochimice normale ale ficatului.

Alte consecinţe ale bolii hepatice sunt ireversibile, de obicei observate la pacientul cu ciroză. Acestea sunt cel mai bine înţelese ca rezultat al şuntării portosistemice a fluxului sanguin. Acestea includ o sensibilitate crescută la substanţele nocive absorbite din tractul gastrointestinal (encefalopatie), un risc crescut de sângerare gastrointestinală masivă (dezvoltarea varicelor şi coagulopatie) şi malabsorbţia grăsimilor din scaun (ca urmare a scăderii fluxului biliar). Cu toate acestea, unele dintre aceste consecinţe sunt tratabile. În mod obişnuit, pacienţii cu ciroză prezintă leziuni hepatice acute suprapuse (de exemplu, cauzate de o expunere excesivă la alcool sau la alte medicamente). Deoarece au o masă hepatocitară scăzută şi o rezervă funcţională mult mai mică, sunt mai sensibili la leziuni hepatice acute decât pacienţii cu un ficat normal.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce parametri trebuie să luaţi în considerare în evaluarea unui pacient cu boală hepatică?

Ce factori pot determina diferenţa de severitate a bolii hepatice între doi pacienţi cu hepatită acută rezultată din aceeaşi cauză?

În ce mod este probabil ca pacientul cu ciroză subiacentă care prezintă hepatită acută să fie diferit de pacientul cu un ficat anterior normal şi cu hepatită acută?

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA FICATULUI

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI BIOLOGIE CELULARĂ

Ficatul este situat în cadranul superior drept al abdomenului în spaţiul peritoneal chiar sub partea dreaptă a diafragmei şi sub cutia toracică (Figura 14-1). Este separat anatomic în doi lobi predominanţi: dreapta şi stânga. Lobul drept are două segmente mai mici: lobul caudat posterior şi lobul pătrat inferior. Ficatul poate fi, de asemenea, diferenţiat funcţional prin intermediul fluxului sanguin portal în patru sectoare, care sunt subdivizate în continuare în opt segmente. Ficatul cântăreşte aproximativ 1400 g la adult şi este acoperit de o capsulă fibroasă. Primeşte aproape 25% din debitul cardiac, aproximativ 1500 ml de flux sanguin pe minut, prin două surse: fluxul venos din vena portă, care este crucial pentru îndeplinirea rolurilor ficatului în funcţiile corpului, şi fluxul arterial din artera hepatică, care este importantă pentru oxigenarea ficatului şi care alimentează sistemul biliar prin artera biliară. Aceste vase converg în ficat, iar fluxul sanguin combinat iese prin aşa-numitele vene centrale (numite şi vene terminale sau venule hepatice) care se scurg în vena hepatică şi în cele din urmă în vena cavă inferioară.

FIGURA 14-1 Localizarea ficatului. (Redesenat, cu permisiune, de la Wolf DC. Evaluarea dimensiunii, formei şi consistenţei ficatului. În: Walker HK şi colab., eds. Clinical Methods, 3rd ed. Butterworth, 1990.)

Vena portă transportă sânge venos din intestinul subţire, bogat în nutrienţi proaspăt absorbiţi, precum şi medicamente şi otrăvuri, direct către ficat. De asemenea, curge în vena portă înainte de intrarea acesteia în ficat şi drenajul venos pancreatic, bogat în hormoni pancreatici (insulina, glucagon, somatostatina şi polipeptidă pancreatică). Vena portă formează un pat capilar specializat care permite ca hepatocitelor individuale să fie scăldate direct în sângele portal. În parte, datorită acestui sistem de alimentare cu sânge, ficatul este un loc principal pentru răspândirea metastatică a cancerului, în special din tractul gastro-intestinal, sân şi plămân.

Concepte de organizare a ficatului

Substanţa (parenchimul) ficatului este organizată în plăci de hepatocite situate într-o cuşcă de celule de susţinere numite celule reticuloendoteliale (Figura 14-2A). Plăcile hepatocitelor au, în general, o grosime de doar o celulă, iar plăcile individuale sunt separate unele de altele prin spaţii vasculare numite sinusoide. În aceste sinusoide, sângele din artera hepatică este amestecat cu sângele din vena portă pe drumul către vena centrală. Reţeaua de celule reticuloendoteliale în care rezidă hepatocitele include diverse tipuri de celule, cel mai important celulele endoteliale care alcătuiesc pereţii sinusoidelor; macrofage specializate, denumite celule Kupffer, care sunt ancorate în spaţiul sinusoidal; şi celule stelate sau lipocite, celule care depozitează grăsime implicate în metabolismul vitaminei A, care se află între hepatocite şi celulele endoteliale. Aproximativ 30% din toate celulele din ficat sunt celule reticuloendoteliale, iar aproximativ 33% dintre acestea sunt celule Kupffer. Cu toate acestea, deoarece celulele reticuloendoteliale sunt mai mici decât hepatocitele, sistemul reticuloendotelial reprezintă doar 210% din proteina totală din ficat. Celulele reticuloendoteliale sunt mult mai mult decât o cuşcă pentru hepatocite. Ele îndeplinesc funcţii specifice, inclusiv fagocitoza şi secreţia de citokine, şi comunică între ele, precum şi cu hepatocitele. Disfuncţia lor contribuie atât la necroza hepatocitelor în bolile hepatice acute, cât şi la fibroza hepatică în bolile hepatice cronice.

Lobuli

La microscop la o mărire de putere mică, arhitectura ficatului a fost descrisă în mod tradiţional în termeni de lobul (Figura 14-2B). Reţele ordonate de plăci de hepatocite sunt organizate în jurul venelor centrale individuale pentru a forma hexagoane cu triade sau tracturi portale (structuri asemănătoare tecii care conţin o venulă portală, arteriolă hepatică şi canalicul biliar) la colţurile lor. Hepatocitele adiacente triadei portale sunt denumite placa limitatoare. Perturbarea plăcii limitatoare este un marker de diagnostic semnificativ al unor forme de boală hepatică mediată imun. Acest lucru poate fi observat în biopsiile hepatice de la pacienţi cu boală hepatică de cauză necunoscută.

Zonarea funcţională

Fiziologic, este mai util să ne gândim la arhitectura ficatului în termeni de direcţie portal-centrală a fluxului sanguin: sângele care intră în sinusoide dintr-o venulă portală terminală sau arteriola hepatică curge mai întâi pe lângă hepatocitele cele mai apropiate de acele vase (numite hepatocite din zona 1) şi apoi percolează dincolo de zona 2, deoarece hepatocitele nu ajung mai întâi de către hepatocite parenchim hepatic). Ultimele hepatocite atinse de sânge înainte ca acesta să intre în vena centrală sunt denumite hepatocite din zona 3. Astfel, organizarea microscopică a ficatului poate fi privită din punct de vedere al zonelor funcţionale. Un acin hepatic este definit ca unitatea de ţesut hepatic centrat în jurul venulei porte şi arteriolei hepatice ale cărei hepatocite pot fi imaginate formând inele concentrice de celule în ordinea în care intră în contact cu sângele portal, de la primul până la sfârşit (Figura 14-2C). Hepatocitele de la ambele extreme ale acinului (zonele 1 şi 3) par să difere atât în ceea ce priveşte activitatea enzimatică, cât şi funcţiile fiziologice. Hepatocitele din zona 1, expuse la cele mai mari concentraţii de oxigen, sunt deosebit de active în gluconeogeneză şi metabolismul energetic oxidativ. Ele sunt, de asemenea, locul principal al sintezei ureei (deoarece substanţele liber difuzabile, cum ar fi amoniacul absorbit din descompunerea proteinelor în intestin, sunt extrase în mare parte în zona 1). În schimb, hepatocitele din zona 3 sunt mai active în glicoliză şi lipogeneză (procese care necesită mai puţin oxigen). Hepatocitele din zona 2 prezintă atribute atât ale celulelor din zona 1, cât şi ale zonei 3.

Captarea mediată de receptor

Zonarea funcţională se aplică numai proceselor conduse de prezenţa substanţelor difuzabile. Ficatul, cu toate acestea, este, de asemenea, implicat în multe căi care participă la absorbţia mediată de receptor şi la transportul activ al substanţelor care nu pot difuza liber în celule. Aceste substanţe intră în orice hepatocite au transportatorii adecvaţi, indiferent de zona lor. În mod similar, substanţele strâns legate de proteinele purtătoare pentru care ficatul nu are receptori sunt eliminate la fel de prost de către hepatocite în toate cele trei zone.

Hepatocite: celule polarizate cu segregare funcţională

Toate suprafeţele unui hepatocite nu sunt la fel. Hepatocitele au trei laturi. O parte, suprafaţa apicală, formează peretele canaliculului biliar. A doua parte, suprafaţa bazolaterală, este în contact cu fluxul sanguin prin intermediul sinusoidelor. Ultima latură, domeniul lateral, este mărginită de celelalte două suprafeţe. Activităţi foarte diferite merg înainte în aceste regiuni ale membranei plasmatice a hepatocitelor; joncţiunile strânse dintre hepatocite servesc la menţinerea segregării domeniilor membranei plasmatice apicale şi bazolaterale. Procesele legate de transportul şi excreţia bilei acţionează la nivelul membranei plasmatice apicale (Figura 14-3A). Absorbţia şi secreţia în fluxul sanguin sunt activităţi care au loc peste membrana bazolaterală (Figura 14-3B).

Sinusoid

Spațiul -
de Disse

Space of Disse

FIGURA 14-3 A: Mecanismul secreţiei de acid biliar. Aproximativ 90% dintre aceşti compuşi derivă din acizii biliari absorbiţi în epiteliul intestinal şi recirculaţi în ficat. Restul sunt sintetizate în ficat prin conjugarea acidului colic cu aminoacizii glicină şi taurină. Acest proces are loc în reticulul endoplasmatic neted (SER). B: Sinteza proteinelor şi stocarea carbohidraţilor în ficat. Sinteza proteinelor are loc în reticulul endoplasmatic grosier, ceea ce explică de ce leziunile celulelor hepatice sau înfometarea duce la o scădere a cantităţilor de albumină, fibrinogen şi protrombină din sângele pacientului. În mai multe boli, degradarea glicogenului este deprimată, cu o acumulare intracelulară anormală a acestui compus.

(RER, reticul endoplasmatic rugos; SER, reticul endoplasmatic neted.) (Redesenat, cu permisiunea, din Junqueira LC et al. Basic Histology, ed. 10. McGraw-Hill, 2003.)

Efectele disfuncţiei hepatocitelor

Având în vedere această organizare, poate nu este surprinzător faptul că disfuncţia hepatocitelor poate implica uneori perturbarea fluxului biliar (colestaza) cu conservarea relativă a altor funcţii. Nu există, totuşi, o linie clară între consecinţele perturbării funcţiilor apicale şi bazolaterale: colestaza, deşi iniţial o tulburare a fluxului biliar apical, se manifestă în cele din urmă la suprafaţa bazolaterală. Acest lucru se datorează faptului că la suprafaţa bazolaterală bilirubina şi alte substanţe care urmează să fie excretate prin membrana plasmatică apicală în bilă trebuie mai întâi preluate din fluxul sanguin. În mod similar, întreruperea metabolismului energetic sau a sintezei proteinelor, deşi iniţial afectează procesele secretoare şi metabolice ale hepatocitelor, va afecta în cele din urmă şi maşina de transport a bilei în membrana plasmatică apicală.

Capacitate de regenerare

Deşi ficatul normal conţine foarte puţine celule în mitoză, atunci când hepatocitele sunt pierdute, mecanismele prost înţelese stimulează proliferarea hepatocitelor rămase. Acesta este motivul pentru care în majoritatea cazurilor de insuficienţă hepatică fulminantă cu moarte hepatocelulară masivă, dacă pacientul supravieţuieşte perioadei acute de disfuncţie hepatică (de obicei cu terapie medicală în spital), recuperarea va fi completă. În mod similar, rezecţia chirurgicală a ţesutului hepatic este urmată de proliferarea hepatocitelor rămase (hiperplazie). Numeroşi factori de creştere (de exemplu, HGF, TGF-a) şi citokine (de

exemplu, TNF, IL-1, IL-6) sunt implicaţi în poziţionarea ficatului pe un continuum între proliferarea celulară şi moartea celulei.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Din ce paturi vasculare îşi derivă fluxul sanguin venele centrale hepatice?

De ce este ficatul un loc major pentru metastazarea neoplasmelor maligne din alte părţi ale corpului?

Ce tipuri de celule alcătuiesc ficatul şi care sunt caracteristicile lor distinctive?

Care este diferenţa dintre conceptul de lobul şi acinus

conceptul de subarhitectură hepatică?

Care sunt unele consecinţe fiziologice ale zonării funcţionale în ficat?

Ce activităţi se găsesc în hepatocitele din zona 1? În hepatocitele din zona 3?

Ce structuri menţin în mod normal separarea domeniilor membranei plasmatice apicale şi bazolaterale ale hepatocitei?

Ce se întâmplă cu hepatocitele rămase când o parte a ficatului este rezecata chirurgical?

FLUXUL SANGEL HEPATIC ŞI BAZA SA CELULARĂ

Fluxul sanguin portal, fiind de natură venoasă, este în mod normal sub presiune hidrostatică scăzută (aproximativ 10 mm Hg). În consecinţă, trebuie să existe o rezistenţă redusă la fluxul său în ficat, permiţând sângelui să se filtreze prin sinusoide şi să realizeze contactul maxim - pentru schimbul de substanţe - cu hepatocitele. Două caracteristici unice - fenestrarea celulelor endoteliale şi lipsa unei membrane bazale tipice între celulele endoteliale şi hepatocite - ajută la transformarea ficatului într-un circuit de joasă presiune pentru fluxul de sânge portal. Aceste caracteristici sunt modificate în ciroză, având ca rezultat creşterea presiunii portale şi modificări profunde ale fluxului sanguin hepatic, cu consecinţe clinice devastatoare.

Fenestraţiile sunt spaţii dintre celulele endoteliale care alcătuiesc pereţii sistemului capilar portal care permit plasmei şi proteinelor sale, dar nu celulelor roşii din sânge, acces liber şi direct la suprafaţa hepatocitelor. Această caracteristică este crucială pentru funcţia ficatului de absorbţie şi secreţie în fluxul sanguin. Această caracteristică contribuie, de asemenea, la eficienţa ficatului ca filtru al sângelui portal. Cele mai multe dintre paturile capilare din corp nu au astfel de fenestrari.

FIZIOLOGIE

Tabelul 14-2 enumeră diversele funcţii ale ficatului grupate în patru mari categorii. Deşi există o suprapunere considerabilă între ele, luarea în considerare sistematică a fiecărei categorii este o modalitate utilă de abordare a pacientului cu boală hepatică.

TABELUL 14—2 Funcţiile ficatului normal.

Metabolismul energetic şi interconversia substratului

Producţia de glucoză prin gluconeogeneză şi glicogenoză

Consumul de glucoză pe căile sintezei glicogenului, sintezei acizilor graşi, glicolizei şi ciclului acidului tricarboxilic

Sinteza colesterolului din acetat, sinteza trigliceridelor din acizi graşi şi secreţia ambelor în particule de VLDL

Absorbţia colesterolului şi a trigliceridelor prin endocitoza particulelor de HDL şi LDL cu excreţia de colesterol în bilă, 0-oxidarea acizilor graşi şi conversia excesului de acetil-CoA în cetone

Dezaminarea aminoacizilor şi conversia amoniacului în uree prin ciclul ureei

Transaminarea şi sinteza de novo a aminoacizilor neesenţiali

Funcţii de sinteză a proteinelor

Sinteza diferitelor proteine plasmatice, inclusiv albumină, factori de coagulare, proteine de legare, apolipoproteine, angiotensinogen şi factor de creştere asemănător insulinei I

Funcţii de solubilizare, transport şi stocare

Detoxifierea medicamentelor şi a otrăvurilor prin reacţii de biotransformare de fază I şi II şi excreţie în bilă

Solubilizarea grăsimilor şi vitaminelor liposolubile în bilă pentru absorbţie de către enterocite

Sinteza şi secreţia particulelor de lipoproteine VLDL şi pre-HDL şi eliminarea resturilor de HDL, LDL şi chilomicron

Sinteza şi secreţia diferitelor proteine de legare, inclusiv transferină, globulină care leagă hormonii steroizi, globulina care leagă hormonii tiroidieni, ceruloplasmina şi metalotioneina

Absorbţia şi stocarea vitaminelor A, D şi folat

Funcţii de protecţie şi de degajare

Detoxifierea amoniacului prin ciclul ureei

Detoxifierea medicamentelor prin oxidaze microzomale şi sisteme de conjugare

Sinteza şi exportul de glutation

Eliminarea celulelor şi proteinelor deteriorate, a hormonilor, a medicamentelor şi a factorilor de coagulare activaţi din circulaţia portală

Eliminarea bacteriilor şi antigenelor din circulaţia portală

HDL, lipoproteine de înaltă densitate; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

Generarea de energie şi interconversia substratului

O mare parte din carbohidraţii, proteinele şi lipidele corpului sunt sintetizate, metabolizate şi interconvertite în ficat; produsele sunt îndepărtate sau eliberate în fluxul sanguin ca răspuns la nevoile de energie şi substrat ale organismului.

Metabolismul carbohidraţilor

După masă, ficatul realizează un consum net de glucoză (de exemplu, pentru a sintetiza glicogen şi a genera intermediari metabolici prin glicoliză şi ciclul acidului tricarboxilic). Acest lucru se întâmplă ca urmare a confluenţei mai multor efecte. În primul rând, nivelurile de substraturi, cum ar fi glucoza, cresc. În al doilea rând, se modifică nivelurile de hormoni care afectează cantitatea şi activitatea enzimelor metabolice. Astfel, atunci când nivelul glucozei din sânge creşte, creşte şi raportul dintre insulină şi glucagon din sânge. Efectul net este creşterea consumului de glucoză de către ficat. În perioadele de post (glicemie scăzută) sau stres (când este necesară o glicemie mai mare), nivelurile de hormoni şi substrat din fluxul sanguin conduc căile metabolice ale ficatului responsabile pentru producţia netă de glucoză (de exemplu, căile de glicogenoză şi gluconeogeneză). Ca rezultat, nivelurile de glucoză din sânge sunt crescute sau menţinute în intervalul normal, în ciuda modificărilor ample şi bruşte ale ratei de intrare a glucozei (de exemplu, ingestia şi absorbţia) şi a ieşirii (de exemplu, utilizarea de către ţesuturi) din fluxul sanguin (Figura 14-4).

Metabolismul proteinelor

Legat de rolul său important în metabolismul proteinelor, ficatul este un loc major pentru procesele de dezaminare oxidativă şi transaminare (Figura 14-5). Aceste reacţii permit grupărilor amino să fie amestecate între molecule pentru a genera substraturi atât pentru metabolismul carbohidraţilor, cât şi pentru sinteza aminoacizilor. De asemenea, ciclul ureei permite azotul să fie excretat sub formă de uree, care este mult mai puţin toxică decât grupările amino libere sub formă de ioni de amoniu. Afectarea acestei funcţii în bolile hepatice este discutată mai detaliat mai târziu.

Metabolismul lipidelor

Ficatul este centrul metabolismului lipidic. Ficatul produce aproape 80% din colesterolul sintetizat în organism din acetil-CoA printr-o cale care leagă metabolismul carbohidraţilor cu cel al lipidelor (vezi Figura 14-4). Mai mult, ficatul poate sintetiza, stoca şi exporta trigliceride (vezi Figura 14-4). Ficatul este, de asemenea, locul producţiei de acid ceto prin calea oxidării acizilor graşi care leagă catabolismul lipidelor cu activitatea ciclului acidului tricarboxilic.

În procesul de control al nivelurilor de colesterol şi trigliceride din organism, ficatul se adună, secretă şi preia diferite particule de lipoproteine (Figura 146). Grăsimea alimentară este mai întâi absorbită în intestinul subţire, apoi ambalate în chilomicroni. După îndepărtarea trigliceridelor, restul de chilomicron este preluat de ficat prin endocitoză mediată de receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL). Pentru a distribui lipidele în mod sistemic, lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) sunt secretate de ficat şi transportă trigliceridele şi colesterolul către ţesutul adipos pentru depozitare sau către alte ţesuturi pentru utilizare imediată. Pe măsură ce trigliceridele sunt îndepărtate, structura particulelor de VLDL este modificată prin pierderea componentelor lipidice şi proteice, transformând lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) şi în continuare LDL în aval. Particulele de LDL sunt apoi returnate la ficat prin intermediul receptorului LDL. Pe de altă parte, lipoproteinele de înaltă densitate (HDL), lipoproteinele sintetizate şi secretate din ficat, elimină excesul de colesterol şi trigliceride din alte ţesuturi şi din fluxul sanguin, readucându-le în ficat, unde sunt excretate. Astfel, secreţia HDL şi îndepărtarea LDL sunt ambele mecanisme prin care colesterolul în exces faţă de cel necesar diferitelor ţesuturi este îndepărtat din circulaţie (Figurile 14-6B şi 14-6C).

FIGURA 14—6 Metabolismul lipoproteinelor în ficat. R: Calea exogenă de transport a grăsimilor. B: Calea de transport endogenă a grăsimilor. C: Calea de transport invers al colesterolului. În fiecare cale, particulele de lipoproteine sunt utilizate pentru a solubiliza esterii de colesteril (şi trigliceridele), fie în scopul importului din tractul gastro-intestinal (A), al distribuţiei către diferite ţesuturi (B), fie al transportului către ficat pentru excreţia în bilă (C). În timpul circulaţiei lor, particulele de lipoproteine specifice sunt transformate prin adăugarea şi îndepărtarea apoproteinelor şi prin acţiunea enzimelor în plasmă sau în ţesuturi (de exemplu, lipoprotein lipaza [LPL], colesteril).

proteina de transfer ester [CETP]). Lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) sunt intermediari în conversia lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) în lipoproteine cu densitate joasă (LDL). (HDL, lipoproteine de înaltă densitate.) (Redesenat din Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. J Clin Invest. 1989;84:373.)

Sinteza şi secreţia proteinelor plasmatice

Ficatul produce şi secretă multe dintre proteinele găsite în plasmă, inclusiv albumina, mai mulţi factori de coagulare, o serie de proteine de legare şi chiar anumiţi hormoni şi precursori hormonali. În virtutea acţiunilor acestor proteine, ficatul are roluri importante în menţinerea presiunii oncotice plasmatice (albumina serică), coagularea (sinteza şi modificarea factorului de coagulare), tensiunea arterială (angiotensinogen), creşterea (factor de creştere asemănător insulinei-1) şi metabolismul (proteine de legare a hormonilor steroizi şi tiroidieni).

Funcţii de solubilizare, transport şi depozitare

Ficatul joacă un rol important în solubilizarea, transportul şi stocarea unei varietăţi de substanţe foarte diferite, care altfel ar fi dificil pentru ţesuturi să se obţină sau să se deplaseze în şi din celule. Celulele specifice din ficat îndeplinesc aceste funcţii prin fabricarea proteinelor specializate care servesc ca receptori, proteine de legare sau enzime.

Circulaţia enterohepatică a acizilor biliari

Bila este o substanţă asemănătoare detergentului, sintetizată de ficat, care permite o varietate de substanţe altfel insolubile să fie dizolvate într-un mediu apos pentru transportul în sau în afara corpului. Acizii biliari sunt o componentă majoră a bilei şi sunt reciclaţi prin aşa-numita circulaţie enterohepatică dintre ficat şi intestine. După sinteza şi transportul activ din citoplasma hepatocitelor în canalicul biliar (de-a lungul membranei plasmatice apicale a hepatocitei), bila este colectată în tractul biliar (şi uneori stocată în vezica biliară) şi excretată prin canalul biliar comun în duoden. În timp ce sunt încă în citoplasma hepatocitelor, mulţi acizi biliari sunt conjugaţi cu zaharuri, ceea ce le creşte solubilitatea în apă. Ajunşi în duoden, acizii biliari servesc la solubilizarea lipidelor, facilitând digestia şi absorbţia grăsimilor. În ileonul terminal, atât acizii biliari conjugaţi, cât şi cei deconjugaţi sunt preluaţi şi transportaţi din enterocite în fluxul sanguin portal. Sângele portal îi readuce în ficat, unde transportorii specializaţi ai acizilor biliari (predominant cotransportor de taurocolat de sodiu [Ntcp]) îi returnează în citosolul hepatocitelor prin membrana plasmatică bazolaterală îndreptată spre spaţiul Disse. Acolo, ele sunt supuse reconjugării şi secreţiei prin membrana apicală împreună cu alte componente (de exemplu, pigment, colesterol) pentru a forma bilă nouă. Ulterior, ei se angajează într-un alt ciclu de transport enterohepatic.

Metabolismul şi excreţia medicamentelor

Majoritatea enzimelor care catalizează procesele metabolice necesare pentru detoxifierea şi excretarea medicamentelor şi a altor substanţe sunt localizate în reticulul endoplasmatic neted al hepatocitelor. Aceste căi sunt folosite pentru a metaboliza nu numai medicamentele exogene, ci şi multe substanţe endogene care altfel ar fi dificil de excretat de către celule (de exemplu, bilirubina şi colesterolul). În cele mai multe cazuri, acest metabolism implică conversia substanţelor hidrofobe (lipofile) (care sunt greu de excretat din celule deoarece au tendinţa de a se împărţi în membranele celulare) în substanţe mai hidrofile (polare). Acest proces implică cataliza modificărilor covalente pentru a face

substanţa mai încărcată, astfel încât să se repartizeze mai uşor într-un mediu apos sau cel puţin să fie solubilizată suficient în bilă. Ca rezultat al acestor procese, denumite colectiv biotransformări, unele substanţe care altfel ar fi reţinute în membranele celulare pot fi excretate direct în urină sau transportate în bilă pentru excreţie în fecale.

Fazele biotransformării

Biotransformarea are loc în general în două faze. Reacţiile de fază I implică reduceri de oxidare în care se adaugă o grupare funcţională care conţine oxigen la substanţa care urmează să fie excretată. În timp ce oxidarea în sine nu are neapărat un efect major asupra solubilităţii în apă, de obicei introduce în medicament un „mâner" reactiv care face posibile alte reacţii care fac substanţa modificată solubilă în apă. Aceste reacţii de fază II implică de obicei ataşarea covalentă a medicamentului la o moleculă purtătoare solubilă în apă, cum ar fi acidul glucuronic zahăr sau peptida glutation. Din păcate, făcând substanţele mai reactive din punct de vedere chimic, reacţiile de oxidare de fază I transformă adesea medicamentele uşor toxice în intermediari reactivi mai toxici. Dacă conjugarea cu enzimele de fază II este afectată dintr-un alt motiv, intermediarul reactiv poate reacţiona uneori cu alte structuri celulare şi poate deteriora. Această caracteristică a detoxificării medicamentelor are implicaţii clinice importante.

Rolul apolipoproteinei în solubilizarea şi transportul lipidelor

Căile de detoxifiere şi transportul bilei permit hepatocitelor să transforme o gamă largă de substanţe hidrofobe cu greutate moleculară mică (de exemplu, medicamente şi bilirubină) în forme mai hidrofile şi, prin urmare, solubile în apă, în care pot fi excretate (de exemplu, în bilă sau prin rinichi). Cu toate acestea, acestea nu sunt singurele provocări de solubilizare cu care se confruntă organismul. De asemenea, organismul are nevoie de un mecanism care să pună lipidele la dispoziţia diferitelor ţesuturi (de exemplu, pentru a sintetiza membrane) şi unul care să elimine orice exces de lipide pe care ţesuturile nu le folosesc. Pentru ca aceste procese să aibă loc, lipidele trebuie solubilizate într-o formă dispersată care poate fi transportată prin fluxul sanguin. În acest scop, hepatocitele sintetizează o clasă de apolipoproteine specializate. Apolipoproteinele se adună într-o varietate de particule de lipoproteine care transportă lipide la şi de la diferite ţesuturi prin endocitoză mediată de receptor (vezi discuţia anterioară despre metabolismul lipidelor).

Rolul ficatului în producerea proteinelor de legare

Diverse celule din ficat sintetizează proteine care leagă foarte strâns anumite substanţe (de exemplu, unele vitamine, minerale şi hormoni). În unele cazuri, acest lucru permite transportul lor în fluxul sanguin, unde altfel nu ar fi solubili (de exemplu, steroizi legaţi de globulina de legare a steroizilor, care este sintetizată şi secretată de hepatocite). În alte cazuri, proteinele de legare produse de ficat (de exemplu, globulina care leagă hormonii tiroidieni) permit transportul unor substanţe specifice (de exemplu, tiroxina) într-o formă care nu este complet accesibilă ţesuturilor. În acest fel, concentraţia efectivă a substanţei este limitată la concentraţia sa liberă la echilibru, iar fracţia strâns legată formează un

rezervor al substanţei care este disponibil lent pe măsură ce fracţia liberă este metabolizată, prelungindu-şi astfel timpul de înjumătăţire.

În unele cazuri, proteinele de legare permit ficatului să acumuleze substanţe specifice în concentraţii relativ mari şi să le depoziteze într-o formă netoxică. Luaţi în considerare fierul, de exemplu, un nutrient esenţial. Fierul liber poate fi destul de toxic pentru celule atât direct ca oxidant, cât şi indirect ca nutrient esenţial necesar agenţilor infecţioşi. Controlul fierului corporal are loc la nivelul enterocitelor din duoden (vezi capitolul 13). Astfel, defectul primar în hemocromatoza tulburării de supraîncărcare cu fier implică probabil enterocitul. Cu toate acestea, ficatul este responsabil pentru producerea unei varietăţi de proteine cruciale pentru legarea şi metabolismul fierului. Prin acţiunile acestor proteine, organismul obţine fierul de care are nevoie, fără a permite fierului liber în exces să provoace daune sau să susţină agenţii patogeni.

Transferrina este o proteină care leagă fierul, sintetizată şi secretată în fluxul sanguin de către ficat. La legarea fierului liber la pH normal, transferrina suferă o modificare conformaţională care îi conferă o afinitate mare pentru un receptor de membrană specific al hepatocitei (receptorul de transferină). La legarea la receptor, complexul transferină-receptor transferină este internalizat în calea endocitară, un mediu progresiv mai acid. Acolo, la pH scăzut, fierul nu mai rămâne legat de transferină. Cu toate acestea, modificările conformaţionale care apar la pH scăzut permit transferinei să menţină legarea cu afinitate ridicată la receptorul său chiar şi în absenţa fierului legat. Astfel, atunci când receptorul reciclează înapoi la suprafaţă, aduce transferina „goală" cu el. La prezentarea în mediul cu pH 7,4 al fluxului sanguin, transferina lipsită de fier legat este eliberată din receptor şi ciclul poate începe din nou. În acest fel, transferrina şi receptorul său menţin fluxul sanguin liber de fier nelegat. Între timp, fierul liber eliberat de transferină în mediul acid al endozomului este transportat în citoplasma hepatocitei, unde se leagă de feritină, o proteină de depozitare a fierului citoplasmatic. Aceasta oferă un rezervor care poate fi mobilizat ca răspuns la nevoile organismului, dar face fierul inaccesibil agenţilor patogeni şi îl împiedică să provoace efecte toxice directe. Dinamica similară a proteinelor de legare la plasmă, a receptorilor sau a proteinelor de stocare citosolică are loc pentru multe alte substanţe, inclusiv vitaminele liposolubile şi hormonii steroizi.

În timp ce majoritatea funcţiilor de solubilizare sunt efectuate în hepatocite, unele dintre funcţiile de legare şi stocare implică celule accesorii. Astfel, stocarea vitaminei A are loc în picăturile de grăsime observate în lipocitele sistemului reticuloendotelial. Lipocitele au fost implicate în patogeneza leziunilor hepatice cronice şi a cirozei. Leziunile altor celule eliberează citokine, care activează lipocitele. Lipocitele răspund prin proliferare şi prin sintetizarea colagenului şi a altor componente ale membranei bazale, ducând la o creştere a matricei extracelulare şi contribuind la fibroza hepatică.

Funcţii de protecţie şi clearance

Multe dintre funcţiile ficatului deja discutate (de exemplu, detoxifierea medicamentelor şi excreţia excesului de colesterol prin conversie şi solubilizare în bilă) pot fi de asemenea considerate protectoare. Cu toate acestea, este util să se conceptualizeze funcţia de protecţie ca o categorie separată din cauza importanţei sale clinice în ameliorarea consecinţelor bolii hepatice.

Funcţiile fagocitare şi endocitare ale celulelor Kupffer

Ficatul ajută la îndepărtarea bacteriilor şi antigenelor care încalcă apărarea intestinului pentru a intra în sângele portal şi, de asemenea, participă la curăţarea circulaţiei de resturile celulare generate endogen. Se pare că receptorii specializaţi de pe suprafaţa celulei Kupffer se leagă de glicoproteine (prin receptorii de carbohidraţi), de material acoperit cu imunoglobulină (prin receptorul Fc) sau de a completa (prin receptorul C3), permiţând astfel recunoaşterea şi îndepărtarea proteinelor plasmatice deteriorate, a factorilor de coagulare activaţi, a complexelor imune, a celulelor sanguine senescente şi aşa mai departe.

Funcţiile endocitare ale hepatocitelor

Hepatocitele au un număr de receptori specifici pentru proteinele plasmatice deteriorate, diferiţi de receptorii prezenţi pe celulele Kupffer (de exemplu, receptorul asialoglicoproteinelor care leagă în mod specific glicoproteinele ale căror reziduuri terminale de zahăr de acid sialic au fost îndepărtate). Semnificaţia fiziologică precisă a acestei acţiuni metabolice rămâne neclară.

Metabolismul amoniacului

Amoniacul generat din dezaminarea aminoacizilor este metabolizat în hepatocite în substanţa mult mai puţin toxică uree. Pierderea acestei funcţii are ca rezultat modificarea stării mentale, o manifestare comună a bolii hepatice severe sau în stadiu terminal.

Sinteza hepatocitelor a glutationului

Glutationul este principalul reactiv intracelular (citoplasmatic) de reducere şi, prin urmare, este crucial pentru prevenirea deteriorarii oxidative a proteinelor celulare. Această moleculă este o tripeptidă sintetizată nonribozomal (γ-glutamil-cistinil-glicină) care este, de asemenea, un substrat pentru multe reacţii de conjugare de detoxifiere a medicamentelor de fază II. Ficatul poate exporta, de asemenea, glutation pentru utilizare de către alte ţesuturi.

Unele funcţii hepatice indirecte suplimentare (de exemplu, rolul său în menţinerea echilibrului normal de sodiu şi apă) sunt deduse din tulburările observate la pacienţii cu boală hepatică, aşa cum se discută în secţiunea următoare.

Teste pentru evaluarea funcţiei hepatice

O serie de teste de sânge sunt utilizate în mod obişnuit pentru a evalua leziunile hepatice. Aspartat aminotransferaza serică (AST) şi alanina aminotransferaza (ALT) sunt măsurători

ale nivelurilor de enzime situate în mod normal în hepatocite. Prezența lor în ser este de fapt un semn al necrozei celulelor hepatice, mai degrabă decât un indiciu al funcției hepatice.

Pentru a evalua mai direct funcția ficatului, pot fi utilizate o serie de alte teste. Nivelurile de albumină, factori de coagulare și bilirubină pot fi măsurate în probe de sânge. Fiecare dintre aceste teste are avantaje și dezavantaje și niciunul dintre ele nu servește ca un singur indicator ideal al funcției hepatice. De exemplu, albumina are un timp de înjumătățire relativ lung (18-20 de zile); sinteza sa poate fi stimulată în exces de nevoie și poate fi pierdută prin rinichi în cazul bolilor renale. În plus, aproximativ două treimi din albumina corporală este localizată în spațiul extravascular, extracelular, astfel încât modificările distribuției fluidelor pot modifica concentrația serică de albumină. De asemenea, cea mai simplă măsură a nivelului factorului de coagulare, timpul de protrombină (PT), este o măsură relativ insensibilă, deoarece nu devine anormală până când se pierde mai mult de 80% din capacitatea hepatică sintetică. În plus, deficiența de vitamina K, care apare la pacienții cu deprivare nutrițională, colestază cronică sau malabsorbție a grăsimilor, poate prelungi PT. Bilirubina serica este o masura buna a colestazei, iar determinarea bilirubinei conjugate (directe) versus a bilirubinei neconjugate (indirecte) ofera o buna evaluare a daca colestaza este intrinseca ficatului sau se datoreaza exclusiv obstructiei (de exemplu, de catre un calcul in canalul biliar comun). În plus, colestaza, chiar și atunci când este cauzată de o boală hepatică, adesea nu reflectă gradul în care alte funcții hepatice sunt pierdute, iar hiperbilirubinemia neconjugată poate apărea din alte motive (de exemplu, hemoliză).

Din aceste motive, o evaluare precisă a funcției hepatice necesită mai multe analize de sânge (de exemplu, AST, ALT, albumină, PT, bilirubină), precum și o evaluare clinică a pacientului.

Cele mai frecvente două scheme de clasificare a funcției hepatice sunt scorul Child-Pugh modificat (Tabelul 14-3) și scorul Model for End-Stage Hever Disease (MELD) (scorul MELD = 3,78 [Ln bilirubină serică (mg/dL)] + 11,2 [Ln INR] + 9,57 [Ln INR] + 9,57 [Ln INR] + 9,57 [Ln] + 6,57 [Ln INR] + 6,57 [Ln. Scorul Child-Pugh prezice supraviețuirea la 1 și 2 ani, în timp ce scorul MELD prezice supraviețuirea pe termen scurt (3 luni). În Statele Unite, scorul MELD este utilizat în prezent pentru a acorda prioritate pacienților pentru alocarea donatorilor și transplantul hepatic. Cu toate acestea, s-a descoperit că sodiul seric al pacientului prezice mortalitatea pe lista de așteptare independent de scorul MELD, iar încorporarea sa în scorul MELD pentru a genera scorul MELD-Na s-a dovedit că își îmbunătățește acuratețea în ceea ce privește prezicerea mortalității pe lista de așteptare (MELD-Na = MELD + 1,32 x (137-Na) - [0,033 x MELD-Na x)] (137) În consecință, pentru a îmbunătăți alocarea ficatului donator în Statele Unite, Rețeaua de Procurare și Transplant de Organe și-a schimbat politica pentru a adopta scorul MELD-Na mai nou în locul scorului MELD mai vechi pentru a determina prioritatea pentru transplantul de ficat.

TABELUL 14—3 Clasificarea funcției hepatice folosind scorul Child-Pugh modificat.

Clasificarea modificată Chi Id-Pugh a severității bolii hepatice în funcție de gradul de ascite, gradul de encefalopatie, concentrațiile plasmatice ale bilirubinei și albuminei serice și

timpul de protrombină, Un scor total de 5-6 este considerat de grad A (boală bine compensată}; un scor de 7-9 este un scor de grad B (gradul C-5 semnificativ) şi un scor semnificativ de gradul C5-1; (boală decompensată).

Reproduce, cu permisiunea, din Papadaakis MA et al, eds. Diagnostic şi tratament medical curent, ed. 57. McGraw-Hill, 2018,

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt rolurile ficatului în metabolismul carbohidraţilor, proteinelor şi lipidelor?

Care sunt două mecanisme fiziologice prin care organismul transportă colesterolul?

Explicaţi reacţiile de fază I şi faza II în detoxifierea medicamentelor.

Numiţi şi explicaţi patru dintre funcţiile de clearance sau de protecţie ale ficatului.

Ce specializări permit ficatului să fie în mod normal o conductă de joasă presiune pentru fluxul sanguin?

PREZENTARE GENERALĂ A BOLII DE FICAT

TIPURI DE DISFUNCŢII HEpatice

Cele mai multe dintre consecinţele clinice ale bolii hepatice pot fi înţelese fie ca o defecţiune a uneia dintre cele patru funcţii largi ale ficatului (rezumate în Tabelul 14-2), fie ca o consecinţă a hipertensiunii portale, fluxul sanguin hepatic alterat al cirozei.

Disfuncţia hepatocitelor

Un mecanism al bolii hepatice, în special în afectarea acută a ficatului, este disfuncţia hepatocitelor individuale care alcătuiesc parenchimul hepatic. Calea şi amploarea disfuncţiei hepatocelulare determină manifestările specifice ale bolii hepatice. Rezultatele care trebuie anticipate atunci când funcţiile hepatice normale eşuează sunt descrise mai târziu.

Hipertensiune portală

Unele consecinţe ale bolii hepatice, în special ale cirozei, sunt cel mai bine înţelese în ceea ce priveşte ceea ce ştim despre fluxul sanguin hepatic. De cea mai mare importanţă clinică sunt existenţa în circumstanţe normale a unui pat capilar venos portal de joasă presiune în tot parenchimul hepatic şi zonarea funcţională a fluxului sanguin portal.

Atunci când procesele patologice (de exemplu, fibroza) au ca rezultat o creştere a presiunii venoase intrahepatice în mod normal scăzute, sângele revine şi o parte substanţială din acesta găseşte căi alternative înapoi la circulaţia sistemică, ocolind ficatul. Astfel, sângele din tractul gastrointestinal este, de fapt, filtrat mai puţin eficient de către ficat înainte de a

intra în circulaţia sistemică. Consecinţele acestei şunturi portal-sistemice sunt pierderea funcţiilor de protecţie şi de clearance ale ficatului, anomalii funcţionale ale homeostaziei sărate şi apei renale şi un risc mult crescut de hemoragie gastrointestinală din dezvoltarea vaselor de sânge îngorgate care transportă sânge venos care ocoleşte ficatul (de exemplu, varice esofagiene, gastrice şi biliare).

Chiar şi în absenţa oricărei boli hepatice parenchimatoase intrinsece, şuntarea sanguină portal-sistemică poate produce sau contribui la encefalopatie (starea mentală alterată, rezultată din incapacitatea de a curăţa otrăvurile absorbite din tractul gastrointestinal), sângerare gastro-intestinală (rezultată din varice esofagiene) şi malabsorbţia grăsimilor şi a vitaminelor liposolubile (de către vitaminele enteropatice liposolubile). recirculare a bilei), cu coagulopatie asociată. Tabelul 14-4 clasifică sindroamele observate în bolile hepatice ca fiind o consecinţă a disfuncţiei hepatocitelor, a şuntării portal-sistemică sau a ambelor.

TABELUL 14—4 Fiziopatologia sindroamelor de funcţie aberantă în bolile hepatice.

Fiziopatologia zonei funcţionale

Faptul că hepatocitele din diferitele zone ale acinului „văd" sângele într-o anumită secvenţă are o mare semnificaţie fiziopatologică. Deoarece hepatocitele din zona 1 primesc sânge care tocmai a părăsit venula portală sau arteriola hepatică, au acces la cele mai mari concentraţii de diferite substanţe, atât bune (de exemplu, oxigen, nutrienţi), cât şi rele (de exemplu, medicamente şi toxine absorbite din tractul gastro-intestinal). Hepatocitele din zona 2 primesc sânge care conţine mai puţine din aceste substanţe, iar hepatocitele din zona 3 sunt scăldate în sânge în mare parte epuizat de ele. Cu toate acestea, hepatocitele din zona 3 văd cele mai mari concentraţii de produse (de exemplu, metaboliţi ai medicamentelor) eliberate în sânge de către hepatocitele din zonele 1 şi 2. Astfel, otrăvurile directe au cel mai sever impact asupra hepatocitelor din zona 1, în timp ce otrăvurile generate ca urmare a metabolismului hepatic provoacă mai multe daune hepatocitelor din zona 3. În mod similar, deoarece sângele sinusoidal din jurul zonei 3 are cea mai scăzută concentraţie de oxigen, hepatocitele din această zonă prezintă cel mai mare risc de rănire în condiţii de hipoxie.

MANIFESTĂRI ALE DISFUNCTIILOR HEpatice

Fie ca urmare a disfuncţiei hepatocitelor sau a şuntării portal-sistemică, eşecul funcţiei hepatice normale stă la baza manifestărilor clinice ale bolii hepatice. O înţelegere a acestor mecanisme oferă o perspectivă asupra cauzelor probabile ale bolii la un pacient cu boală hepatică acută sau cronică.

Scăderea producerii de energie şi interconversia substratului

O primă categorie de alterare a funcţiei hepatice implică metabolismul intermediar al carbohidraţilor, grăsimilor şi proteinelor.

Metabolismul carbohidraţilor

Boala hepatică severă poate duce fie la hipoglicemie, fie la hiperglicemie. Hipoglicemia rezultă în mare parte dintr-o scădere a masei funcţionale a hepatocitelor, în timp ce hiperglicemia este rezultatul şuntării portal-sistemică, care scade eficienţa extracţiei postprandiale a glucozei din sângele portal de către hepatocite, crescând astfel concentraţia sistemică de glucoză din sânge.

Metabolismul lipidelor

Tulburarea metabolismului lipidelor în ficat poate duce la sindroame de acumulare de grăsime în ficat la începutul cursului leziunii hepatice. Poate că acest lucru se datorează faptului că etapele complexe implicate în asamblarea particulelor de lipoproteine pentru exportul colesterolului şi trigliceridelor din ficat sunt mai sensibile la perturbare decât sunt căile sintezei lipidelor. O astfel de întrerupere are ca rezultat o acumulare de grăsime care nu poate fi exportată sub formă de VLDL.

În anumite boli hepatice cronice, cum ar fi ciroza biliară primară, fluxul biliar scade ca urmare a distrugerii căilor biliare. Scăderea fluxului biliar are ca rezultat scăderea clearance-ului lipidelor prin bilă, cu hiperlipidemie consecutivă. Aceşti pacienţi dezvoltă adesea acumulări subcutanate de colesterol numite xantoame.

Metabolismul proteinelor

Orice tulburare a metabolismului proteinelor în ficat poate duce la un sindrom de stare mentală alterată şi confuzie cunoscut sub numele de encefalopatie hepatică. Ca şi în cazul metabolismului carbohidraţilor, metabolismul proteinelor alterat poate rezulta fie din insuficienţa hepatocitelor, fie din şuntarea portal-sistemică, cu efectul net al concentraţiilor sanguine crescute de toxine cu acţiune centrală, inclusiv amoniacul generat de metabolismul aminoacizilor.

Pierderea funcţiilor de solubilizare şi stocare

Secreţie biliară dezordonată

Semnificaţia clinică a sintezei bilei poate fi observată în importanţa colestazei - eşecul de a secreta bilă - în multe forme de boală hepatică. Colestaza poate apărea ca urmare a obstrucţiei extrahepatice (de exemplu, de la un calcul biliar în ductul biliar comun) sau a disfuncţiei selective a maşinilor de sinteză şi secretie a bilei din interiorul hepatocitelor (de exemplu, de la o reacţie la anumite medicamente). Mecanismele responsabile pentru reacţiile colestatice la medicamente nu sunt bine înţelese. Indiferent de mecanism, totuşi, consecinţele clinice ale colestazei severe pot fi profunde: un eşec de a secreta bilă are ca rezultat o incapacitate de solubilizare a substanţelor precum lipidele alimentare şi vitaminele liposolubile, ducând la stări de malabsorbţie şi, respectiv, de deficit. Sărurile biliare reţinute sunt, de asemenea, citotoxice, dar în situaţia colestazei, hepatocitele se adaptează la scăderea captării sărurilor biliare prin reglarea în jos a cotransportatorului de acid biliar Na+, menţinând în acelaşi timp excreţia de săruri biliare. Ca rezultat, necroza hepatică este redusă la minimum în sindroamele predominant colestatice, cu constatările

tipice de laborator ale unor niveluri minim crescute de AST şi ALT în prezenţa icterului marcat şi a nivelurilor ridicate de bilirubină. Cu toate acestea, expunerea prelungită la sărurile biliare în bolile colestatice cronice, cum ar fi ciroza biliară primară, duce la leziuni şi inflamaţii citotoxice ale tractului portal, conducând în cele din urmă la fibroză şi ciroză.

Funcţia de solubilizare a bilei funcţionează atât pentru a excreta, cât şi pentru a absorbi substanţele. Astfel, în colestază, substanţele endogene excretate în mod normal prin tractul biliar se pot acumula la niveluri ridicate. O astfel de substanţă este bilirubina, un produs al degradării hemului (Figura 14-7). Acumularea bilirubinei are ca rezultat icter (icter), care este o decolorare galbenă a sclerei şi a pielii. La adult, cea mai semnificativă caracteristică a icterului este că serveşte ca un indice de colestază uşor monitorizat, care poate apărea singur sau cu alte anomalii ale funcţiei hepatocitelor (adică, ca parte a prezentării hepatitei acute). La nou-născut, totuși, concentraţiile crescute de bilirubină pot fi toxice pentru sistemul nervos în curs de dezvoltare, producând un sindrom numit kernicterus.

Bilirubina

Dubin-Johnson şi

Sindroame rotorice

Crigler-Najjar

sindrom şi hiperbilirubinemie neonatală

sindromul Gilbert

GI ucu ro ny Itransfe ra se

Bilirubină insolubilă în apă

Bilirubina s-a format în alte părţi ale sistemului fagocitar mononuclear

Hemoglobină

Celula Kupffer

Glucuronida de bilirubină solubilă în apă

FIGURA 14-7 Secreţia de bilirubină. Acest compus insolubil în apă este derivat din metabolismul hemoglobinei în macrofagele sistemului fagocitar mononuclear. Activitatea glucuronil transferazei în hepatocite face ca bilirubina să fie conjugată cu glucuronida în reticulul endoplasmatic neted, formând un compus solubil în apă. O acumulare de bilirubină şi glucuronid de bilirubină în ţesuturi produce icter. Mai multe procese defecte ale hepatocitelor pot provoca boli care produc icter: un defect în capacitatea celulei de a capta şi absorbi bilirubina (dreptunghiul 1), incapacitatea celulei de a conjuga bilirubina din cauza deficienţei glucuronil transferazei (dreptunghiul 2) sau probleme în transferul şi excreția bilirubinei în canalele

glucuronide (dreptunghiul biliar). Cu toate acestea, una dintre cele mai frecvente cauze ale icterului - fără legătură cu activitatea hepatocitelor - este obstrucţia fluxului biliar ca urmare a calculilor biliari sau a tumorilor pancreasului. Acest lucru provoacă icter în primul rând ca urmare a acumulării

a glucuronidei de bilirubină în ţesuturi. (Redesenat, cu permisiune, din Junqueira LC et al, eds. Basic Histology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2003.)

În mod similar, colesterolul este în mod normal excretat fie prin conversie în acizi biliari, fie prin formarea de complexe, denumite micelii, cu acizii biliari preexistenţi (reciclaţi). În colestază, acumularea rezultată de acizi biliari poate duce la depunerea acestora în piele. Se crede că aceasta cauzează mâncărime intensă sau prurit. Datele sugerează că, cel puţin la unii pacienţi, colestaza are ca rezultat niveluri modificate de opioide endogene. În loc de depunerea pe piele a acizilor biliari, neurotransmisia endogenă mediată de opioizi poate fi responsabilă pentru prurit. Tulburările producţiei de bilă reprezintă o bază pentru formarea calculilor biliari de colesterol. Cu toate acestea, după cum sa menţionat, alte funcţii ale hepatocitelor sunt adesea relativ bine conservate în faţa colestazei semnificative. Tabelul 14-5 rezumă sindroamele care produc icter.

TABELUL 14—5 Constatări de laborator în diagnosticul diferenţial al icterului.

N, normal; Î, crescut faţă de normal; -L, scazut fata de normal.

Datele obţinute de la Sanyal AJ et al eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Hemoliza determină o hiperbilirubinemie neconjugată deoarece capacitatea hepatică de a prelua şi conjuga bilirubina este depăşită. Sindromul Gilbert reflectă un defect genetic în conjugarea bilirubinei. Astfel, constatările în sânge şi urină sunt diferite de ceea ce se observă în icterul hemolitic, chiar dacă calea metabolismului bilirubinei este susţinută la un punct iniţial similar. Obstrucţia căilor biliare extrahepatice prezintă cealaltă extremă, în care calea reală de formare a bilei este complet intactă, cel puţin iniţial. În obstrucţie, nivelul bilirubinei în urină este ridicat deoarece metabolitul susţinut este conjugat şi, prin urmare, mult mai solubil în apă decât bilirubina neconjugată, care se acumulează în hemoliză. Majoritatea formelor de icter care rezultă din disfuncţia hepatică cauzată de afectarea hepatocelulară reflectă grade variabile de suprapunere între hiperbilirubinemia neconjugată şi conjugată.

Detoxifiere afectată de droguri

Două caracteristici ale mecanismelor de detoxifiere a medicamentelor au o importanţă clinică deosebită. Unul este fenomenul de inducţie enzimatică. Se observă că prezenţa în fluxul sanguin a oricăruia dintre clasele mari de medicamente inactivate de enzimele de fază I creşte cantitatea şi activitatea acestor enzime în ficat. Această proprietate a inducţiei enzimatice are sens fiziologic (ca răspuns la nevoia organismului de biotransformare crescută), dar poate avea şi efecte nedorite: Un pacient care consumă în mod cronic cantităţi mari dintr-o substanţă metabolizată de enzimele de fază I (de exemplu, etanol) va induce formarea acestor enzime şi, astfel, va accelera metabolismul altor substanţe (de ex. medicamente, ducând la niveluri subterapeutice ale medicamentelor din sânge).

Un al doilea fenomen important din punct de vedere clinic în metabolismul medicamentelor este că reacţiile de fază I transformă adesea compuşi relativ benigni în compuşi mai reactivi şi, prin urmare, mai toxici. În mod normal, această reactivitate sporită a produselor de reacţie de fază I serveşte la facilitarea reacţiilor de fază II, făcând detoxifierea mai eficientă. Cu toate acestea, în anumite condiţii în care reacţiile de fază II sunt afectate (de exemplu, în timpul deficienţei de glutation din cauza alimentaţiei inadecvate), activitatea continuată a enzimelor de fază I poate cauza leziuni hepatice crescute. Acest lucru se datorează faptului că produsele multor reacţii de fază I, în absenţa glutationului, reacţionează cu componentele celulare şi dăunează. O astfel de deteriorare ucide rapid hepatocitele.

Astfel, efectele combinate ale anumitor afecţiuni comune pot face individul anormal de sensibil la efectele toxice ale medicamentelor. De exemplu, combinaţia dintre activitatea indusă de fază I (de exemplu, cauzată de alcoolism) cu activitate scăzută de fază II (de exemplu, cauzată de niveluri scăzute de glutation din privarea nutriţională) poate duce la generarea crescută de intermediari reactivi cu o capacitate inadecvată de a le conjuga şi detoxifica. Un exemplu clasic al acestui fenomen este toxicitatea acetaminofenului. Doar 2,5 g de acetaminofen pot produce leziuni hepatice semnificative la astfel de indivizi sensibili, în timp ce indivizii normali au capacitatea de a detoxifica 10 g/zi sau mai mult. Tabelul 14-6 enumeră medicamentele şi substanţele chimice comune care provoacă modificări morfologic distincte în ficat.

TABELUL 14—6 Modificări principale ale morfologiei hepatice produse de unele medicamente şi substanţe chimice utilizate în mod obişnuit.1

„Mai mulţi agenţi provoacă mai mult de un tip de leziune hepatică şi apar în mai multe categorii.

3 Rareori se asociază cu leziune primară asemănătoare cirozei biliare.

^ Ocazional asociat cu hepatită cronică sau cu necroză hepatică sau ciroză hepatică.

„Asociat cu un sindrom asemănător hepatitei autoimune.

„Retras din utilizare din cauza hepatotoxicităţii severe.

Reproduce, cu permisiune, din Lee WM. Hepatită toxică şi indusă de medicamente. În: Kasper D et al, eds. Harrison's Principiei of Internal Medicine, ed. 19. McGraw-Hill, 2015.

Dinamica lipoproteinelor şi dislipidemiile

Rolul ficatului în metabolismul lipidic este ilustrat de defectul genetic care provoacă hipercolesterolemie familială. Lipsa unui receptor LDL funcţional în astfel de cazuri face ficatul incapabil să cureţe colesterolul LDL din fluxul sanguin, ducând la creşterea semnificativă a colesterolului seric şi accelerarea aterosclerozei şi a bolii coronariene. Heterozigoţii cu o alelă normală a receptorului LDL pot fi trataţi cu medicamente (de exemplu, inhibitori ai HMG-CoA reductazei) care inhibă sinteza endogenă a colesterolului şi astfel reglează în creştere nivelurile receptorilor LDL. Cu toate acestea, nu există o terapie medicamentoasă eficientă pentru homozigoţi, deoarece nu au receptori LDL normali. Transplantul hepatic este o terapie eficientă pentru hipercolesterolemia familială homozigotă, deoarece oferă un ficat diferit genetic, cu receptori LDL normali.

În bolile hepatice dobândite, colesterolul seric este crescut în obstrucţia căilor biliare ca urmare a blocării excreţiei de colesterol în bilă şi este diminuat în ciroza alcoolică severă, în care malabsorbţia grăsimilor împiedică aportul de colesterol.

Legare hepatică şi funcţii de stocare modificate

Boala hepatică influenţează capacitatea ficatului de a stoca diferite substanţe. Ca urmare, pacienţii cu boală hepatică prezintă un risc ridicat pentru anumite stări de deficit, cum ar fi deficienţa de acid folic şi vitamina B12. Deoarece aceste vitamine sunt necesare pentru sinteza ADN-ului, deficienţa lor are ca rezultat anemie macrocitară (număr scăzut de globule roşii cu celule roşii mari care reflectă maturarea nucleară anormală), o constatare comună la pacienţii cu boală hepatică.

Diminuarea sintezei şi secreţiei proteinelor plasmatice

Semnificaţia clinică a sintezei şi secreţiei proteinelor hepatice derivă din gama largă de funcţii îndeplinite de aceste proteine. De exemplu, deoarece albumina contribuie major la presiunea oncotică plasmatică, hipoalbuminemia ca o consecinţă a bolii hepatice sau a deficienţei nutriţionale se prezintă cu formarea de edem marcat. Alte proteine importante sintetizate şi secretate de ficat includ factorii de coagulare şi proteinele care leagă hormonii.

Pierderea funcţiilor de protecţie şi de clearance

O funcţie de protecţie crucială a ficatului este rolul său de filtru al sângelui din tractul gastro-intestinal, prin care diferite substanţe sunt îndepărtate din sângele portal înainte de a reintra în circulaţia sistemică.

Eliminarea bacteriilor şi endotoxinelor

Eliminarea bacteriilor de către celulele Kupffer ale ficatului este linia finală de apărare în menţinerea bacteriilor derivate din intestin şi a endotoxinelor lor din circulaţia sistemică. Pierderea acestei capacităţi în boala hepatică ca urmare a şuntării portal-sistemică poate ajuta la explicarea de ce, la pacienţii cu boală hepatică severă, infecţiile pot deveni rapid sistemice şi pot duce la sepsis şi efectele endotoxinelor.

Metabolismul alterat al amoniacului

Deteriorarea capacităţii ficatului de a detoxifica amoniacul în uree duce la encefalopatie hepatică care se manifestă ca o stare mentală alterată. În timp ce mai multe mecanisme suprapuse au fost implicate în patogeneza encefalopatiei hepatice, amoniacul este neurotoxina cea mai bine caracterizată care precipită encefalopatia. Amoniacul este produs în principal din dezaminarea glutaminei de către glutaminază în enterocitele intestinului subţire şi colonului, dar este produs şi din hidroliza ureei prin catabolismul bacterian al surselor de azot, inclusiv proteinele alimentare şi ureea. Ficatul intact curăţă aproape tot amoniacul care ajunge prin vena portă transformându-l în glutamina, care împiedică amoniacul să intre în circulaţia sistemică. Creşterea amoniacului în fluxul sanguin poate fi consecinţa directă a afectarii funcţiei hepatice (fie disfuncţie hepatocelulară acută, fie boală cronică progresivă) şi/sau şuntare semnificativă a sângelui în jurul ficatului (şuntare portal-sistemică) cu ocolire consecutivă a mecanismelor sale de eliminare.

Precipitanţii nivelului crescut de amoniac în fluxul sanguin şi a stării mentale alterate în consecinţă includ următoarele: (1) aport crescut de proteine (hidroliza ureei prin catabolismul bacterian al surselor de azot); (2) sângerare gastrointestinală (nivelurile crescute de amoniac şi alte substanţe azotate sunt produse de descompunerea proteinelor din sânge de către microbii tractului gastrointestinal); şi (3) răspunsul inflamator sistemic la infecţie (stimularea eliberării de citokine proinflamatorii şi a catabolismului proteic endogen, conducând la producţia crescută de amoniac). Astfel, odată ce aportul crescut de proteine a fost exclus, dezvoltarea encefalopatiei la un pacient cu boală hepatică cronică necesită o investigare a posibilelor sângerări gastro-intestinale acute, precum şi căutarea unei infecţii potenţial catastrofale. În aşteptarea rezultatului studiilor de diagnostic (de exemplu, măsurători seriate ale hemoglobinei şi hematocritului şi culturi de sânge, urină şi

lichid ascitic), terapia are ca scop diminuarea absorbţiei amoniacului şi a altor substanţe nocive din tractul gastro-intestinal. Când pacientului i se administrează lactuloză carbohidrată neabsorbabilă, metabolismul acesteia de către microbi creează un mediu acid. Amoniacul este prins sub formă de NH4+ încărcat în lumenul intestinal şi excretat de diareea osmotică rezultată. În acest fel, toxina este împiedicată să intre vreodată în circulaţia portală, iar starea psihică a pacientului se îmbunătăţeşte treptat. Lactuloza selectează, de asemenea, o floră bacteriană intestinală care produce mai puţin amoniac. Antibioticele, şi în special rifaximina, au fost utilizate în asociere cu lactuloză pentru a trata encefalopatia hepatică. Se crede că antibioticele acţionează prin scăderea producţiei intestinale şi a absorbţiei de amoniac prin modularea microbiotei intestinale şi prevenirea translocaţiei bacteriene pe suprafaţa mucoasei intestinale.

Mai mult, creşterile rezultate ale amoniacului din sânge şi ale altor compuşi care conţin azot pot regla în sus receptorii periferici pentru produsele endogene asemănătoare benzodiazepinei. Aceste efecte pot contribui, de asemenea, la alterarea hemodinamicii sistemice în bolile hepatice.

Clearance hormonal alterat în bolile hepatice

În mod normal, ficatul elimină din sânge fracţiunea de hormoni steroizi care nu sunt legaţi de globulina care leagă hormonii steroizi. La absorbţia de către hepatocite, aceşti steroizi sunt oxidaţi, conjugaţi şi excretaţi în bilă, unde o fracţiune este supusă circulaţiei enterohepatice. În bolile hepatice însoţite de şuntare portal-sistemică semnificativă, clearance-ul hormonilor steroizi este diminuat, extracţia fracţiei enterohepatice circulate este afectată şi conversia enzimatică a androgenilor în estrogeni (aromatizarea periferică) este crescută. Efectul net este o creştere a estrogenului din sânge, care, la rândul său, modifică sinteza şi secreţia proteinelor hepatocitelor, împreună cu activarea enzimelor P450 care metabolizează. Sinteza unor proteine hepatice creşte, în timp ce sinteza altora este diminuată. Activitatea enzimatică P450 creşte pe măsură ce ficatul încearcă să compenseze parţial nivelurile mai ridicate de estrogen din sânge prin metabolism crescut. Astfel, pacienţii de sex masculin cu boală hepatică prezintă atât supresie gonadală, cât şi hipofizară, precum şi feminizare.

Echilibrul de sodiu şi apă

Pacienţii cu boală hepatică prezintă adesea anomalii şi complicaţii renale, cel mai frecvent retenţie de sodiu şi dificultăţi la excreţia apei. O leziune renală intrinsecă aparent nu este implicată, deoarece rinichii pacienţilor cu boală hepatică funcţionează de obicei normal atunci când sunt transplantaţi la pacienţii al căror ficat este normal. În schimb, anomaliile renale asociate cu boala hepatică sunt funcţionale, apar din cauza bolii hepatice induce presiuni intravasculare modificate şi poate din cauza nivelurilor crescute de oxid nitric sau a pierderii unor factori încă puţin înţeleşi secretaţi de ficat sau endoteliu. Oricare ar fi mecanismele homeostatice, volumul intravascular este perceput ca fiind inadecvat atunci când este de fapt doar maldistribuit. Mecanismele renale de retenţie de sare şi apă sunt apoi stimulate pentru a corecta ceea ce a fost perceput ca epuizare de volum. Tabelul 14-7

rezumă câţiva factori care influenţează retenţia renală de sodiu în bolile hepatice. Pacienţii cu boală hepatică severă sunt expuşi riscului de insuficienţă renală legat de aceste modificări hemodinamice şi neuroumorale.

TABELUL 14—7 Factori care influenţează retenţia renală de sodiu în bolile hepatice.

hemodinamic

Arteriala (vasodilatatie sistemica si splanhnica)

Modificări ale fluxului sanguin intrarenal

Porta I la manevra sistemica

Hipoalbuminemia

Neuroumoral

Producţie crescută de endotelină renală

Activarea sistemului renină-angiotensină

Creşterea activităţii sistemului nervos simpatic

Producţie periferică crescută de oxid nitric

Diminuarea sintezei angiotensinogenului de către ficat

Clearance-ul hepatic al reninei şi angiotensinei

Sistemul kallikreln-kinin alterat

Datele obţinute de la Kasper D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 19-a. McGraw-Hill, 2015; şi de la Sanya I AJ şi colab., eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

PUNCTUL DE VERIFICARE

În ce circumstanţe se observă hipoglicemia în bolile hepatice?

Numiţi trei consecinţe clinice ale colestazei.

Dezvoltarea encefalopatiei hepatice la un pacient cu boală hepatică cronică ar trebui să vă conducă să investigaţi ce posibili factori precipitanţi?

Prin ce mecanisme defectele de coagulare pot fi o consecinţă a bolii hepatice?

Care este o explicaţie pentru hipogonadism la pacienţii de sex masculin cu boală hepatică?

FIZIOLOGIA BOLILOR HEPATICE SELECTATE

HEPATITA ACUTA

Hepatita acută este un proces inflamator care provoacă moartea celulelor hepatice fie prin necroză, fie prin declanşarea apoptozei (moartea celulară programată). O gamă largă de entităţi clinice poate provoca leziuni globale ale hepatocitelor cu debut brusc. La nivel mondial, hepatita acută este cel mai frecvent cauzată de infecţia cu unul dintre mai multe tipuri de virus. Deşi aceşti agenţi virali pot fi distinşi prin testele serologice de laborator pe baza proprietăţilor lor antigenice, toţi produc boli similare clinic. Alţi agenţi infecţioşi mai puţin obişnuiţi pot provoca, de asemenea, leziuni hepatice (vezi Tabelul 141). Hepatita acută este uneori cauzată de expunerea la medicamente (de exemplu, izoniazidă) sau otrăvuri (de exemplu, etanol).

Prezentare clinică

Severitatea bolii în hepatita acută variază de la asimptomatică şi neaparentă clinic până la fulminantă şi potenţial fatală. Prezentarea clinică a hepatitei acute poate fi, de asemenea, destul de variabilă. Unii pacienţi sunt relativ asimptomatici, cu anomalii observate doar prin studii de laborator. Alţii pot avea o serie de simptome şi semne, inclusiv anorexie, oboseală, scădere în greutate, greaţă, vărsături, dureri abdominale în cadranul superior drept, icter, febră, splenomegalie şi ascită. Amploarea disfuncţiei hepatice poate varia, de asemenea, enorm, corelând aproximativ cu severitatea leziunii hepatice. Amploarea relativă a colestazei faţă de necroza hepatocitelor este, de asemenea, foarte variabilă. Figura 14-8 ilustrează potenţiala interrelaţie dintre hepatita acută, hepatita cronică şi ciroza.

FIGURA 14-8 Sindroame clinice asociate cu hepatită: hepatita acută (1) este uneori asociată cu colestază intrahepatică (şi astfel denumită „hepatită colestatică") (2). Hepatita fulminantă (3) este asociată cu necroză masivă şi are o rată de mortalitate ridicată. Hepatita virală cronică poate duce la o stare de purtător fără (4) sau cu (5) necroză hepatocitară continuă. Hepatita cronică asociată cu necroză continuă progresează adesea spre ciroză, în timp ce hepatita cronică asociată pur şi simplu cu o stare de purtător nu o face. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Etiologie

Hepatită virală acută

Hepatita virală acută este de obicei cauzată de unul dintre cele cinci virusuri majore: virusul hepatitei A (HAV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV), virusul hepatitei D (HDV) şi virusul hepatitei E (HEV). Tabelul 14-8 rezumă caracteristicile importante ale acestor agenţi virali. Alţi agenţi virali care pot provoca hepatită acută, deşi mai puţin

frecvent, includ virusul Epstein-Barr (cauza mononucleozei infecţioase), citomegalovirusul, virusul varicelei, virusul rujeolei, virusul herpes simplex, virusul rubeolei şi virusul febrei galbene. Un virus ADN nou descoperit, virusul SEN, poate fi asociat cu hepatita acută asociată transfuziei care nu poate fi atribuită altor virusuri.

TABELUL 14—8 Caracteristicile diferitelor tipuri de hepatită virală.

Datele obţinute de la Sanya IA J şi colab., eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

HAV, un mic virus ARN, provoacă boli hepatice atât prin uciderea directă a hepatocitelor, cât şi prin stimularea răspunsului imun al gazdei la hepatocitele infectate. Se răspândeşte pe cale fecal-orală de la indivizi infectaţi. Deşi majoritatea cazurilor sunt uşoare, hepatita A provoacă ocazional insuficienţă hepatică fulminantă şi necroză hepatocelulară masivă, ducând la moarte. Indiferent de severitate, pacienţii care se recuperează o fac complet, nu prezintă nicio dovadă de boală hepatică reziduală şi au anticorpi care îi protejează de reinfecţie.

VHB este un virus ADN transmis prin contact sexual sau contact cu sânge infectat sau alte fluide corporale. Transmiterea perinatală şi timpurie a copilăriei este cel mai frecvent mod de dobândire a VHB la nivel mondial, în timp ce transmiterea sexuală este cea mai frecventă în rândul adulţilor din Statele Unite. Acest virus nu ucide celulele pe care le infectează. Mai degrabă, hepatocitele infectate mor aproape exclusiv ca o consecinţă a atacului sistemului imunitar după recunoaşterea antigenelor virale de pe suprafaţa hepatocitelor. Deşi majoritatea cazurilor de infecţie cu hepatita B sunt asimptomatice sau produc doar o boală uşoară, un răspuns imun excesiv poate duce la leziuni hepatice acute şi chiar la insuficienţă hepatică. La o minoritate dintre cei infectaţi ca adulţi, dar la majoritatea persoanelor infectate la naştere, răspunsul imun este inadecvat pentru a elimina virusul şi se dezvoltă hepatita B cronică. Incidenţa infecţiei a scăzut semnificativ în epoca vaccinării HBV, deşi prevalenţa rămâne ridicată, în parte din cauza imigraţiei pacienţilor infectaţi din ţările endemice. Deşi adevărata povară a infecţiei cronice cu hepatita B în Statele Unite este necunoscută, se estimează că 1,25 milioane de americani sunt infectaţi cu VHB, cu o prevalenţă probabil mai mare în rândul celor născuţi în străinătate. Într-adevăr, datele sugerează că numărul de indivizi născuţi în străinătate cu VHB cronic care trăiesc în Statele Unite poate fi mai mare decât cel raportat anterior, iar prevalenţa reală a infecţiei cronice cu VHB poate fi de până la 2,2 milioane de persoane. În plus, complicaţiile bolii hepatice induse de VHB au ca rezultat 3000-5000 de decese în fiecare an în Statele Unite.

HCV este un virus ARN, transmis şi prin sânge şi fluide corporale; determină o formă de hepatită asemănătoare infecţiei cu VHB, dar cu o proporţie mult mai mare de cazuri (60-85%) evoluând spre hepatită cronică. Infecţia acută este caracterizată de o

boală uşoară până la moderată, dar este de obicei asimptomatică. Cu toate acestea, VHC cronic poate duce la complicaţii care pun viaţa în pericol, inclusiv ciroza şi carcinomul hepatocelular (HCC), de obicei după decenii de infecţie. Se estimează că între 2,7 şi 3,9 milioane de americani sunt infectaţi cu VHC, mulţi neştiind infecţia lor, iar rata mortalităţii atribuibile este în creştere, în prezent la aproximativ 12.000 de decese în fiecare an. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) estimează că persoanele născute în perioada 1945-1965 reprezintă aproximativ trei sferturi din toate infecţiile cu VHC din Statele Unite; această cohortă reprezintă astfel un grup cu prevalenţă ridicată care justifică screening universal. Pe baza ghidurilor comune de la Asociaţia Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) şi al Societăţii de Boli Infecţioase din America (IDSA), grupuri suplimentare cu prevalenţă ridicată care justifică screeningul HCV includ următoarele: (1) persoane cu antecedente de comportamente cu risc ridicat, cum ar fi consumul de droguri injectabile sau de droguri intranazale; (2) persoane expuse riscurilor, cum ar fi copiii născuţi din femei infectate cu VHC; (3) persoane care au fost expuse la sânge infectat cu VHC prin hemodializă pe termen lung, tatuaje sau expunere cu ac sau mucoase; (4) persoane care au primit produse din sânge sau transplant de organe înainte de 1992; (5) persoane care au primit concentrate de factor de coagulare înainte de 1987; (6) persoane care au fost încarcerate; (7) persoane cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV); şi (8) persoane cu hepatită cronică inexplicabilă sau boală hepatică.

HDV, cunoscut şi sub denumirea de agent delta, este un virus ARN defect care necesită funcţii de ajutor HBV pentru a provoca infecţie. Astfel, persoanele infectate cronic cu HBV au un risc ridicat de infectare cu HDV, în timp ce cei care au fost vaccinaţi împotriva HBV nu prezintă niciun risc. Infecţia cu HDV apare fie ca coinfecţie cu VHB, fie ca suprainfecţie în cazul VHB cronic. Infecţia cu HDV provoacă o formă mult mai severă de hepatită, atât în ceea ce priveşte proporţia de cazuri fulminante de hepatită B, cât şi în procentul de cazuri care progresează spre hepatită cronică B. În America de Nord, coinfecţia cu HDV apare în principal în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi consumatorii de droguri injectabile şi cei cu hemofilie, şi la până la 9% dintre pacienţii cu VHB cu risc crescut. În Statele Unite, prevalenţa coinfecţiei cu HDV în populaţia generală infectată cu VHB nu este bine cunoscută.

HEV este un virus ARN neclasificat şi, la fel ca HAV, se răspândeşte în principal pe cale fecal-orală. La nivel mondial, HEV provoacă aproximativ 20 de milioane de infecţii şi 70.000 de decese anual. Epidemiile şi bolile acute apar predominant în zonele cu endemicitate ridicată, inclusiv Asia, Africa şi Mexic, unde transmiterea este propagată prin practici de igienă şi salubritate slabe. În ţările industrializate, incidenţa infecţiilor cu VHE a crescut în ultimul deceniu, seroprevalenţa estimată a varia între 6% şi 26% în Statele Unite, în parte din cauza călătoriilor în zone endemice, a contactului strâns cu mediul cu animalele de fermă şi a consumului de produse contaminate, precum şi a creşterii recunoaşterii clinice. Infecţia acută cu HEV este în general benignă şi autolimitată, dar poate evolua spre hepatită cronică, în

special la pacienţii imunocompromişi, inclusiv la cei care primesc transplant de organe şi la persoanele infectate cu HIV. Multe (până la 70%) femei însărcinate infectate cu VHE în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină progresează la insuficienţă hepatică acută. Persoanele cu boală hepatică cronică prezintă, de asemenea, un risc crescut de decompensare hepatică şi mortalitate la dobândirea HEV acută. HEV rămâne o entitate clinică subrecunoscută deoarece testul de laborator pentru încărcarea virală HEV nu este disponibil în mod obişnuit în practica clinică. Într-adevăr, se suspectează că multe cazuri de infecţie acută cu HEV sunt diagnosticate greşit ca cazuri de leziuni hepatice induse de medicamente.

Hepatită toxică

Majoritatea cazurilor de leziuni hepatice induse de medicamente se prezintă ca hepatită acută, deşi unele se prezintă ca colestază sau cu alte modele (vezi Tabelul 14-6). Incidenţa hepatitei induse de medicamente a crescut. Deşi mai puţin de 10% din cazurile de leziuni hepatice induse de medicamente progresează spre insuficienţă hepatică acută, acetaminofenul este acum cea mai frecventă cauză de insuficienţă hepatică acută în Statele Unite şi Regatul Unit. Toxinele hepatice pot fi subdivizate în cele pentru care toxicitatea hepatică este previzibilă şi dependentă de doză pentru majoritatea indivizilor (de exemplu, acetaminofen) şi cele care provoacă reacţii imprevizibile (idiosincratice) fără relaţie cu doza (Tabelul 14-9).

Hepatită alcoolică

Consumul de alcool este cauza majoră a poverii bolilor hepatice în ţările occidentale. Boala alcoolică a ficatului cuprinde un spectru de leziuni, inclusiv steatoză simplă, hepatită alcoolică acută şi ciroză, iar mulţi pacienţi cu boală hepatică avansată prezintă leziuni hepatice „acute pe cronice" ca urmare a consumului continuu de alcool. Hepatita alcoolică acută poate varia ca severitate, de la uşoară şi autolimitată la severă şi care pune viaţa în pericol. Hepatita alcoolică este asociată cu sexul feminin, consumul intens prelungit de alcool şi consumul excesiv de alcool. Există o variaţie considerabilă între indivizi în ceea ce priveşte cantitatea de etanol necesară pentru a provoca leziuni hepatice acute; aceasta reflectă interacţiunea complexă a factorilor genetici, nutriţionali şi de mediu care contribuie la boala hepatică alcoolică.

Patogeneza

Hepatită virală

Agenţii virali responsabili de hepatita acută infectează mai întâi hepatocitul. În timpul perioadei de incubaţie, replicarea virală intensă în celula hepatică duce la apariţia componentelor virale (întâi antigene, ulterior anticorpi) în urină, scaun şi fluide corporale. Urmează moartea celulelor hepatice şi un răspuns inflamator asociat, urmate de modificări ale testelor de laborator ale funcţiei hepatice şi de apariţia diferitelor simptome şi semne ale bolii hepatice.

Leziuni hepatice - Răspunsul imunologic al gazdei joacă un rol important, deşi incomplet înţeles, în patogeneza leziunilor hepatice. În hepatita B, de exemplu, virusul probabil nu este direct citopatic. Într-adevăr, există purtători asimptomatici de VHB care au funcţie hepatică şi caracteristici histologice normale. În schimb, răspunsul imun celular al gazdei are un rol important în cauzarea leziunilor celulelor hepatice. Pacienţii cu defecte ale imunităţii mediate celular au mai multe şanse să rămână infectaţi cronic cu HBV decât să elimine infecţia. Probele histologice de la pacienţi cu leziuni hepatice legate de VHB demonstrează limfocite lângă celulele hepatice necrozate. Se crede că limfocitele T citolitice devin sensibilizate pentru a recunoaşte antigenele virale hepatitei B (de exemplu, cantităţi mici de antigen de suprafaţă hepatitei B [HBsAg]) şi antigenele gazdă de pe suprafeţele celulelor hepatice infectate cu VHB.

Manifestări extrahepatice — Factorii imunitari pot fi, de asemenea, importanţi în patogeneza manifestărilor extrahepatice ale hepatitei virale acute. De exemplu, în hepatita B, un prodrom asemănător bolii serului caracterizat prin febră, erupţii cutanate urticariene şi angioedem şi artralgii şi artrită pare a fi legat de afectarea tisulară mediată de complexul imun. În timpul prodromului timpuriu, complexele imune circulante sunt compuse din HBsAg la titru mare în asociere cu cantităţi mici de anti-HBs. Aceste complexe imune circulante sunt depuse în pereţii vaselor de sânge, ducând la activarea cascadei complementului. La pacienţii cu artrită, nivelurile serice ale complementului sunt scăzute, iar complementul poate fi detectat în complexele imune circulante care conţin HBsAg, anti-HBs, imunoglobulină (Ig) G, IgM, IgA şi fibrină.

Crioglobulinemia este o constatare frecventă în infecţia cronică cu hepatita C. Diabetul zaharat apare, de asemenea, frecvent şi este considerat acum o manifestare extrahepatică a VHC. Deşi mecanismul nu este pe deplin înţeles, se crede că este legat în principal de o creştere a rezistenţei la insulină. Rezistenţa la insulină pare să scadă în urma tratamentului cu VHC.

Se consideră că factorii imunitari sunt importanţi în patogeneza unor manifestări clinice la pacienţii care devin purtători cronici de AgHBs după hepatita acută. De exemplu, la pacienţii care dezvoltă glomerulonefrită cu sindrom nefrotic, investigaţia histopatologică demonstrează depunerea de HBsAg, imunoglobuline şi complement în membrana bazală glomerulară. La pacienţii care dezvoltă poliarterită nodoasă, s-au demonstrat depuneri similare în arterele de dimensiuni mici şi mijlocii afectate.

Alte manifestări extrahepatice mai rare includ acrodermatita papulară şi sindromul Guillain-Barre pentru VHB şi purpura trombocitopenică idiopatică, lichenul plan, sindromul Sjogren, bolile limfoproliferative, glomerulonefrita membranoproliferativă şi porfiria cutanată tardivă pentru VHC.

Hepatită toxică

Patogenia leziunii hepatice induse de medicamente nu este bine înţeleasă. Tabelul 14-9 şi Figura 14-9 rezumă speculaţiile cu privire la mecanismele leziunii hepatice idiosincratice şi legate de doză indusă de medicament. Reacţiile medicamentoase idiosincratice se pot datora predispoziţiei genetice la indivizii susceptibili la anumite căi ale metabolismului medicamentului care generează intermediari toxici.

TABELUL 14—9 Reacţii medicamentoase idiosincratice şi celulele afectate.

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, de la Lee WM. Hepatotoxicitate indusă de medicamente. N Engl J Med. 2003;349:474. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Retipărit, cu permisiunea, de la Massachusetts Medical Society.

Şase mecanisme de leziune hepatică

Membrană

hepatocite

Canaliculus

Trigliceridele

veziculă

Moartea plafonului

Citokine

Caspază

Caspaza,

Mitocondrie

receptor TNF,

lactat

Alte caspaze

Alte caspaze

Reticulul endoplasmatic

7 Pompe de transport (MRP3)

Celula T citolitică

Acid gras liber

Aduct enzimo-medicament

Inhibarea p-oxidării. respiraţie sau ambele

D Heme

P-450 i Medicament

Ruptura membranei celulare.

Leziuni ale canaliculului biliar (întreruperea pompelor de transport).

Legarea covalentă a medicamentului P-450 (aducti de medicamente).

FIGURA 14-9 Mecanisme potențiale ale leziunii hepatice induse de medicamente. Hepatocitul normal poate fi afectat negativ de medicamente prin (A) perturbarea homeostaziei calciului intracelular care duce la dezasamblarea fibrilelor de actină la suprafața hepatocitei, rezultând în sângerarea membranei celulare, ruptura și liza celulară; (B) ruperea filamentelor de actină de lângă canalicul (porțiunea specializată a celulei responsabilă de excreția bilei), ducând la pierderea proceselor viloase și întreruperea pompelor de transport, cum ar fi proteina 3 asociată cu rezistența la multidrog (MRP3), care, la rândul său, previne excreția bilirubinei și a altor compuși organici; (C) legarea covalentă a enzimelor care metabolizează citocromul P450 care conțin hem la medicament, creând astfel aducti nefuncționali; (D) migrarea acestor aducti enzimatici la suprafața celulei în vezicule pentru a servi ca imunogeni țintă pentru atacul citolitic al celulelor T, stimulând un răspuns imun care implică celulele T citolitice și citokinele; (E) activarea căilor apoptotice de către receptorul factorului de necroză tumorală (TNF) sau Fas („DD" înseamnă „domeniul morții"), declanșând cascada de caspaze intercelulare, ducând la moartea celulară programată; sau (F) inhibarea funcției mitocondriale printr-un efect dublu atât asupra Ş-oxidării, cât și asupra enzimelor lanțului respirator, ceea ce duce la eșecul

metabolismului acizilor graşi liberi, o lipsă a respiraţiei aerobe şi o acumulare de lactat şi specii reactive de oxigen (care pot perturba ADN-ul mitocondrial). Metaboliţii toxici excretaţi în bilă pot afecta epiteliul ductului biliar (neprezentaţi). (CTL, limfocite T citolitice.) (Reprodus, cu permisiunea, de la Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349:474. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Retipărit, cu permisiune, de la Massachusetts Medical Society.)

Exemple proeminente de medicamente care provoacă insuficienţă hepatică acută care au fost retrase de pe piaţa din SUA includ bromfenacul, un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) şi sulfatul de troglitazonă, o tiazolidindionă utilizată ca agent sensibilizant la insulină în diabetul zaharat. Alte tiazolidindione, cum ar fi rosiglitazona şi pioglitazona, nu par să aibă aceeaşi complicaţie, deşi testarea de rutină a transaminazelor a fost recomandată celor care iau medicamentele. Inhibitorii de HMG-CoA reductază (de exemplu, „statine") sunt asociaţi cu niveluri crescute de transaminaze la mai puţin de 3% dintre indivizi, dar foarte rar duc la insuficienţă hepatică acută clinică.

Hepatita indusă de medicamente şi toxine apare în mod obişnuit în orice moment în timpul expunerii sau la scurt timp după expunere şi se rezolvă odată cu întreruperea agentului infracţional. Acesta este de obicei cazul atât pentru reacţiile idiosincratice, cât şi pentru reacţiile dependente de doză.

Hepatită alcoolică

Etanolul are atât efecte toxice directe, cât şi indirecte asupra ficatului, precum şi efecte asupra multor alte sisteme de organe. Tabelul 14-10 enumeră mecanismele considerate a fi responsabile pentru leziunile hepatice induse de etanol. Efectele sale directe pot rezulta din creşterea fluidităţii membranelor biologice şi, prin urmare, perturbarea funcţiilor celulare. Efectele sale indirecte asupra ficatului sunt parţial o consecinţă a metabolismului acestuia. Etanolul este oxidat secvenţial la acetaldehidă şi apoi la acetat, cu generarea hidrură de nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH) şi adenozin trifosfat (ATP). Ca urmare a raportului ridicat dintre NAD redus şi oxidat generat, căile de oxidare a acizilor graşi şi gluconeogenezei sunt inhibate, în timp ce sinteza acizilor graşi este promovată.

TABELUL 14—10 Mecanismele leziunii hepatocitelor de către etanol.

Dezorganizează porţiunea lipidică a membranelor celulare, ducând la modificări adaptative ale compoziţiei acestora

Fluiditate şi permeabilitate crescută a membranei

Asamblarea deteriorată a glicoproteinelor în membrane

Secreţia de glicoproteine afectată

Legarea afectată şi internalizarea liganzilor mari

Formarea mitocondriilor anormale

Deteriorarea transportului liganzilor mici

Deteriorarea enzimelor legate de membrană

Modificări adaptive ale compoziţiei lipidelor, ducând la creşterea peroxidării lipidelor

Afişarea anormală a antigenelor pe membrana plasmatică

Modifică capacitatea celulelor hepatice de a face faţă toxinelor din mediu

Induce enzimele de metabolizare xenobiotice

Inhibă direct enzimele care metabolizează xenobiotice

Induce deficienţa mecanismelor de protecţie împotriva leziunilor cauzate de metaboliţii reactivi

Creşte O_, toxicitatea

Oxidarea etanolului produce acetaldehidă, un intermediar toxic şi reactiv

Inhibă exportul de proteine din ficat

Modifică sinteza proteinelor hepatice la animalele aflate în post

Alterează metabolismul cofactorilor esenţiali pentru activitatea enzimatică: piridoxină, folat, colină, zinc, vitamina E

Alterează potenţialul de oxidare-reducere al celulei hepatice

Induce malnutriţie

Reproduce, cu permisiune, din Zakim D et al. Boala alcoolică a ficatului. În: Zakim D et al, eds. Hepatologie: un manual de boli de ficat, a 2-a ed. Saunders, 1990.

Etanolul poate modifica, de asemenea, cantitativ şi calitativ modelul expresiei genelor în diferite ţesuturi, dar mai ales în ficat, rezultând o homeostazie afectată şi o sensibilitate mai mare la alte toxine. Acestea şi alte mecanisme biochimice pot contribui la observarea comună a acumulării de grăsime în ficat şi a tendinţei de a se dezvolta hipoglicemie la persoanele cu alcoolism al căror glicogen hepatic a fost epuizat prin post. Metabolismul etanolului afectează şi ficatul prin generarea de acetaldehidă, care reacţionează cu grupările amino primare pentru a inactiva enzimele, rezultând toxicitate directă pentru hepatocitul în care este generat. Proteinele astfel modificate pot activa sistemul imunitar împotriva antigenelor care au fost tolerate anterior ca „sine”. Metabolismul alcoolului are ca rezultat stresul oxidativ şi moartea hepatocitelor, iar hepatocitele deteriorate eliberează modele moleculare endogene asociate leziunilor (DAMP) care recrutează celule imune înnăscute şi adaptive, propagând în continuare leziuni hepatice. Mecanismele moleculare suplimentare declanşate de etanol care au fost implicate în dezvoltarea bolii hepatice alcoolice includ inducerea stresului oxidativ cu afectarea mitocondrială rezultată, activarea necrozei

hepatocitelor programate, dezvoltarea hipoxiei pericentrale, perturbarea microbiomului intestinal şi alterarea epiteliului intestinal care duce la creşterea permeabilităţii şi a influxului inflamator în sistemul lipidic. şi declanşează căi apoptotice (Figura 14-10).

FIGURA 14-10 Consumul de alcool duce la apoptoza si necroza hepatocitelor. Creşterea permeabilităţii intestinale în urma consumului de alcool are ca rezultat un aflux de lipopolizaharide (LPS) în ficat. LPS induce căi de inflamaţie, necroptoză şi apoptoză prin intermediul factorului de necroză tumorală-alfa (TNFa) şi al receptorului său, receptorul factorului de necroză tumorală-1 (TNFR1). (TRADD, domeniul de moarte asociat TNFR; cIAP1/2, inhibitor celular al proteinelor de apoptoză 1 şi 2; LUBAC, complex de asamblare a lanţului liniar al ubiquitinei; NF-Bk, factor nuclear kB; TAB2/3, factor de creştere transformant beta-activated kinaza 1/MAP3K7, factor de creştere transformat beta-activat TAK2ta şi factor de legare a proteinelor de legare; kinaza 1, I-kB kinaza CYLD, deubiquitinaza RIP1/3, proteinele care interacţionează cu receptorul 1 şi FADD, cu o interacţiune de apoptoză, CASP8;

MLKL, proteină asemănătoare domeniului kinazei de linie mixtă.) (Redesenată, cu permisiunea, de la Nagy LE et al. Legarea mecanismelor patogene ale bolii alcoolice ale ficatului cu fenotipurile clinice. Gastroenterologie. 2016 iunie;150(8):1756-68. Copyright © Elsevier.)

Constatările histopatologice ale hepatitei alcoolice diferă de cele ale hepatitei virale şi includ acumularea de hialine Mallory în hepatocite şi infiltrarea leucocitelor polimorfonucleare.

Patologie

În hepatita acută necomplicată, constatările histologice tipice constau în (1) degenerarea focală a celulelor hepatice şi necroză, cu abandon celular, balonare şi degenerare acidofilă (celule micşorate cu citoplasmă eozinofilă şi nuclei picnotici); (2) inflamarea zonelor porte, cu infiltrare de celule mononucleare (limfocite mici, plasmocite, eozinofile); (3) o proeminenţă a celulelor Kupffer şi a căilor biliare; şi (4) colestază (flux biliar oprit) cu dopuri biliare. În mod caracteristic, deşi modelul regulat al cordoanelor hepatocitelor este perturbat, cadrul reticulinei este păstrat. Acest cadru reticular oferă schele pentru celulele hepatice atunci când hepatocitele se regenerează.

Recuperarea din hepatita acută de orice cauză se caracterizează histologic prin regenerarea hepatocitelor, cu numeroase figuri mitotice şi celule multinucleate, şi printr-o restabilire aproape completă a arhitecturii lobulare normale.

Mai rar în hepatita acută (1-5% dintre pacienţi), există o leziune histologică mai severă numită necroză hepatică de tip punte (numită şi necroză subacută, submasivă sau confluentă). Se spune că între lobuli apare o punte, deoarece necroza implică grupuri adiacente de hepatocite, rezultând în zone mari de pierdere a celulelor hepatice şi o

prăbuşire a cadrului reticulinei. Zonele necrotice („punţi”), constând din reticulină condensată, resturi inflamatorii şi celule hepatice degenerate, leagă zonele portal sau centrale adiacente sau pot implica lobuli întregi.

Rareori, în necroza hepatică masivă sau hepatita fulminantă (<1% dintre pacienţi), ficatul devine mic, micşorat şi moale (atrofie galbenă acută). Examenul histologic evidenţiază necroză masivă a hepatocitelor în majoritatea lobulilor, ducând la colaps extins şi la condensarea cadrului reticulinei şi a structurilor porte (caile biliare şi vase).

Manifestări clinice

Hepatită virală acută

De obicei, există trei faze pentru hepatita virală acută: faza pre-icterică (prodrom), faza icterică şi faza de convalescenţă (Figura 14-11).

FIGURA 14-11 (A) Nivelurile serice de anticorpi şi antigen în hepatita A şi hepatita B. (AST, aspartat aminotransferaza, un marker pentru leziuni hepatocelulare şi necroză; IgM anti-HAV, răspuns timpuriu al anticorpilor la infecţia cu hepatita A; IgG anti-HAV, răspuns tardiv al anticorpilor la hepatita B, hepatita A de suprafaţă; marker al expresiei genelor virale active, antigenul precoce al hepatitei B, un marker al infecţiozităţii.) Anticorpii de suprafaţă sau antigenii timpurii (anti-HBs sau anti-HBe) indică imunitate. (Redesenat, cu permisiune, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a 3-a ed. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de The McGraw-Hill Companies, Inc.) (B) Curs de infecţie acută cu VHC. (ALT, alanin aminotransferaza; ARN HCV, încărcătură virală hepatitei C; anticorp anti-HCV, HCV.) (Redesenat, cu permisiunea, din

Hoofnagle JH. Cursul şi rezultatul hepatitei C. Hepatologie. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S21-9. Copyright © John Wiley and Sons.)

Faza pre-icterică (prodrom) — Faza pre-icterică (prodrom), care durează de obicei 3 sau 4 zile, este caracterizată prin trei seturi de simptome şi semne: (1) simptome şi semne constituţionale nespecifice: stare de rău, oboseală şi febră uşoară; (2) simptome şi semne gastrointestinale: anorexie, greaţă, vărsături, simţuri alterate ale olfacţiei şi gustului (pierderea gustului pentru cafea sau ţigări) şi disconfort abdominal în cadranul superior drept (care reflectă ficatul mărit); şi (3) simptome şi semne extrahepatice: cefalee, fotofobie, tuse, coriza, mialgii, erupţii cutanate urticariene, artralgii sau artrită (10-15% dintre pacienţii cu VHB) şi, rar, hematurie şi proteinurie (vezi Figura 14-11).

Faza icterică - Faza icterică durează de obicei 1-4 săptămâni. Simptomele constituţionale se ameliorează de obicei, deşi poate apărea o scădere uşoară în greutate. Pruritul apare dacă colestaza este severă. Durerea abdominală în cadranul

superior drept ca urmare a ficatului mărit şi sensibil, care a fost prezent în faza prodromală, continuă. Splenomegalia este observată la 1020% dintre pacienţi.

Icterul poate fi observat ca o îngălbenire a sclerei, a pielii sau a membranelor mucoase. Icterul nu este, în general, apreciat la examenul fizic înainte ca bilirubina serică să crească peste 2,5 mg/dL (41,75 pmol/L). Hiperbilirubinemia directă este un nivel crescut de bilirubină conjugată în sânge. Apariţia acesteia indică o capacitate neafectată a hepatocitelor de a conjuga bilirubina, dar un defect în excreţia bilirubinei în bilă ca urmare a colestazei intrahepatice sau a bolii obstructive posthepatice a căilor biliare, cu revărsarea bilirubinei conjugate din hepatocite în sânge.

Modificări ale culorii scaunului (deschis) şi ale urinei (întunecare) preced adesea icterul evident clinic. Aceasta reflectă o pierdere de metaboliţi ai bilirubinei din scaun ca o consecinţă a fluxului biliar întrerupt. Metaboliţii bilirubinei solubili în apă (conjugaţi) sunt excretaţi în urină, în timp ce metaboliţii insolubili în apă se acumulează în ţesuturi, dând naştere icterului. Reţineţi că, în majoritatea cazurilor de hepatită virală acută, gradul de insuficienţă hepatică este suficient de uşor încât icterul nu se dezvoltă.

Echimozele sugerează coagulopatie, care se poate datora unei pierderi a capacităţii de absorbţie a vitaminei K din intestin (cauzată de colestază) sau scăderii sintezei factorului de coagulare. Rareori, pierderea clearance-ului factorilor de coagulare activaţi declanşează coagularea intravasculară diseminată. O coagulopatie în care timpul de protrombină poate fi corectat cu vitamina K parenterală, dar nu pe cale orală.

vitamina K sugerează o boală colestatică, deoarece absorbţia vitaminei K din intestin depinde de fluxul biliar. Dacă timpul de protrombină nu poate fi corectat cu vitamina K orală sau parenterală, trebuie suspectată o incapacitate de a sintetiza polipeptidele factorului de coagulare (de exemplu, ca urmare a disfuncţiei hepatocelulare masive). Corectarea timpului de protrombină numai cu vitamina K orală sugerează mai degrabă o deficienţă nutriţională decât o boală hepatică ca bază pentru coagulopatie.

Testele pentru nivelurile serice ale diferitelor enzime localizate în mod normal în principal în hepatocite oferă o indicaţie a gradului de necroză a celulelor hepatice. Din motive neclare, probabil legate de polaritatea celulelor hepatice, anumite forme de boală hepatică duc de obicei la creşteri disproporţionate ale anumitor parametri. Astfel, în hepatita alcoolică, dar nu şi în hepatita virală, AST este adesea crescut în mod disproporţionat faţă de ALT (raport AST:ALT > 2,0). O ipoteză este că acest lucru se datorează unei deficienţe de piridoxină în alcoolism. De asemenea, în colestază, fosfataza alcalină este de obicei crescută în mod disproporţionat faţă de AST sau ALT. Cursul de timp al hepatitei acute este foarte variabil. În hepatita A, icterul apare de obicei la 4-8 săptămâni după expunere, în timp ce în hepatita B, icterul apare de obicei la 8-20 săptămâni după expunere (vezi Figura 14-11).

Măsurarea titrurilor de antigen şi anticorpi este o modalitate convenabilă de a evalua dacă un episod de hepatită acută se datorează infecţiei virale. Mai mult, deoarece anticorpii IgM sunt produşi devreme după expunerea la antigene (adică, la scurt timp după debutul bolii),

prezența anticorpilor IgM fie la HAV, fie la antigenul de bază al VHB (HBcAg) este o dovadă puternică că un episod de hepatită acută se datorează infecției virale corespunzătoare. La câteva luni după debutul bolii, titrurile de anticorpi IgM scad și sunt înlocuite cu anticorpi din clasa IgG, indicând imunitatea la reapariția infecției cu același virus. Prezența antigenului „e" al hepatitei B (HBeAg) se corelează bine cu un grad ridicat de infecțiozitate (Tabelul 14-11). Cu toate acestea, testele ADN mai sensibile au arătat niveluri scăzute de ADN viral în sângele multora care sunt HBeAg negativ și care, prin urmare, sunt încă infecțioase.

Modificările subtile sau profunde ale statusului mental sunt observate în necroza hepatică fulminantă. Se crede că encefalopatia este legată parțial de eșecul detoxificării amoniacului, care apare în mod normal prin ciclul ureei. Alte produse, cum ar fi acidul γ-aminobutiric (GABA), pot să nu fie metabolizate. Deși amoniacul este o neurotoxină, rămâne neclar dacă este agentul major al disfuncției SNC sau dacă nivelurile sanguine crescute de GABA (poate în mod sinergic cu alți compuși) pot acționa pentru a modifica starea mentală datorită rolului său de neurotransmițător inhibitor major. Pe lângă modificările encefalopatice cauzate de o acumulare de toxine, insuficiența hepatică acută este asociată cu encefalopatia din edem cerebral cauzată de creșterea presiunii intracraniene, poate legată de modificări ale barierei hemato-encefalice.

Disfuncția renală poate complica insuficiența hepatică fulminantă. Pacienții afectați pot dezvolta azotemie prerenală atunci când rata de filtrare glomerulară scade ca urmare a epuizării volumului intravascular. O stare de depleție a volumului intravascular poate fi indusă prin combinația dintre scăderea aportului oral, vărsături și formarea de ascită. Dacă nu este corectat, acest proces poate duce la necroză tubulară acută și leziuni renale acute. Alte cauze ale disfuncției renale în insuficiența hepatică fulminantă includ toxinele (de exemplu, intoxicarea cu acetaminofen sau Amanita) sau sindromul hepatorenal. Creatinina serică este o măsură mai precisă decât azotul ureic din sânge a insuficienței renale în insuficiența hepatică fulminantă rezultată din scăderea producției hepatice de uree. Alte complicații ale insuficienței hepatice fulminante includ disfuncția cardiovasculară ca urmare a vasodilatației sistemice și hipotensiunii arteriale, edem pulmonar, coagulopatie, sepsis și hipoglicemie.

TABELUL 14-11 Modele serologice frecvent întâlnite ale infecției cu hepatita B.

IgM anti-HBc poate reapărea în timpul unei reactivări acute a hepatitei B cronice.

Reproduce, cu permisiune, din Dienstag JL Hepatită virală acută. În: Kasper D et al, eds. Principiile de Medicină Internă ale lui Harrison. a 19-a ed. McGraw-Hill, 2015.

Faza de convalescentă — Faza de convalescentă se caracterizează prin dispariția completă a simptomelor constituționale, dar anomalii persistente în testele funcției hepatice. Simptomele și semnele se îmbunătățesc treptat (vezi Figura 14-11).

Hepatita acută se rezolvă de obicei în 3-6 luni. Leziunea hepatică care continuă mai mult de 6 luni este definită în mod arbitrar ca hepatită cronică şi sugerează, în absenţa expunerii continue la un agent nociv, că mecanismele imunitare sau alte mecanisme funcţionează.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi gama de manifestări clinice ale hepatitei acute.

Ce virusuri pot provoca hepatită?

Care sunt unele manifestări extrahepatice ale hepatitei virale?

Care este baza manifestărilor extrahepatice ale hepatitei virale?

Descrieţi spectrul bolilor hepatice asociate cu consumul de alcool.

Care sunt unele moduri prin care etanolul provoacă leziuni hepatice?

HEPATITA CRONICA

Hepatita cronică este o categorie de afecţiuni caracterizată prin combinaţia de necroză a celulelor hepatice şi inflamaţie de severitate variabilă care persistă mai mult de 6 luni. Poate fi din cauza infecţiei virale; medicamente şi toxine; factori genetici, metabolici sau autoimuni; sau cauze necunoscute. Severitatea variază de la o boală asimptomatică stabilă, caracterizată doar de anomalii ale testelor de laborator până la o boală severă, progresivă treptat, care culminează cu ciroză, insuficienţă hepatică şi deces. Pe baza rezultatelor clinice, de laborator şi ale biopsiei, hepatita cronică este cel mai bine evaluată în ceea ce priveşte (1) distribuţia şi severitatea inflamaţiei; (2) gradul de fibroză; şi (3) etiologie, care are implicaţii prognostice importante. Tabelul 14-12 prezintă un sistem de scor simplificat pentru evaluarea biopsiilor hepatice pentru hepatita cronică.

TABELUL 14—12 Trei sisteme simple pentru gradarea histologică şi stadializarea hepatitei cronice.

Adaptare după Goodman ZD. Sisteme de clasificare şi stadializare pentru inflamaţie şi fibroză în bolile hepatice cronice. J Hepatol. 2007;47(4):598-607.

Prezentare clinică

Pacienţii pot prezenta oboseală, stare de rău, febră scăzută, anorexie, scădere în greutate, icter intermitent uşor şi hepatosplenomegalie uşoară. Altele sunt iniţial asimptomatice şi apar târziu în cursul bolii cu complicaţii ale cirozei, inclusiv sângerări variceale, coagulopatie, encefalopatie, icter şi ascită. Spre deosebire de hepatita cronică persistentă, unii pacienţi cu hepatită cronică activă, în special cei fără dovezi serologice de infecţie antecedentă cu VHB, prezintă simptome extrahepatice cum ar fi erupţii cutanate, diaree, artrită şi diferite tulburări autoimune (Tabelul 14-13).

TABELUL 14—13 Manifestări extrahepatice ale hepatitei virale cronice.

Tulburări autoimune tiroidiene

Diabet zaharat

Purpura trombocitopenică autoimună şi anemie hemolitică

Sindromul Sjogren şi sialadenita

Artrita si artralgiile

Crioglobulinemie mixtă esenţială

Gamopatii monoclonale

Limfom non-Hodgkin cu celule B

Glomerulonefrita membranoproliferativă

Porfiria cutanată tarda

Lichen plan

Psoriazis

Vasculita leucocitoclastică

În primul rând, hepatita B

Sindrom asemănător bolii serului

Poliarterita nodoasă

Glomerulonefrita complexului imun

Datele obţinute de la Sanyal AJ et al, eds. Hepatologia lui Zakim şi Boyer: un manual de

Boala de ficat, ed. a 7-a. Elsevier, 2017; şi HimotoT şi colab. Manifestări extrahepatice şi autoanticorpi la pacienţii cu infecţie cu virusul hepatitei C. Clin Dev Immunol. 2012;2O12:87H01.

Etiologie

Oricare tip de hepatită cronică (persistentă sau activă) poate fi cauzată de infecţia cu mai multe virusuri hepatitice (de exemplu, hepatita B, cu sau fără suprainfectie cu hepatita D şi

hepatita C); o varietate de medicamente şi otrăvuri (de exemplu, etanol, izoniazidă, acetaminofen), adesea în cantităţi insuficiente pentru a provoca hepatită acută simptomatică; tulburări genetice şi metabolice (de exemplu, deficit de ^-antitripsină, boala Wilson); sau vătămare mediată imun de origine necunoscută. Tabelul 14-1 rezumă cauzele cunoscute ale hepatitei cronice. Mai puţin de 5% dintre adulţii altfel sănătoşi cu hepatită acută B rămân infectaţi cronic cu VHB; riscul este mai mare la cei imunocompromişi sau de vârstă fragedă (variind de la 90% la nou-născuţii mamelor HBeAg-pozitive până la 25-30% la sugari şi copiii mai mici de 5 ani). Dintre cei infectaţi cronic, aproximativ două treimi dezvoltă hepatită cronică uşoară şi o treime dezvoltă hepatită cronică severă (vezi discuţia ulterioară). Cei cu coinfecţie cu HDV progresează la hepatită cronică cu rate mai mari decât cele observate cu infecţia izolată cu VHB. Suprainfectia cu HDV este, de asemenea, asociata cu o incidenta mare a insuficientei hepatice acute. În cele din urmă, 60-85% dintre persoanele expuse la hepatita acută C dezvoltă hepatită cronică, iar ratele nu sunt afectate semnificativ de vârstă, modul de dobândire sau prezenţa coinfecţiilor.

Patogeneza

Se crede că multe cazuri de hepatită cronică reprezintă un atac hepatic mediat imun, care apare ca urmare a persistenţei anumitor virusuri hepatitice sau după expunerea prelungită la anumite medicamente sau substanţe nocive (Tabelul 14-14). În unele, nu a fost recunoscut niciun mecanism. Dovada că tulburarea este mediată imun este că biopsiile hepatice relevă inflamaţie (infiltrarea limfocitelor) în regiunile caracteristice ale arhitecturii ficatului (de exemplu, portal versus lobular). Mai mult, o varietate de tulburări autoimune apar cu frecvenţă ridicată la pacienţii cu hepatită cronică (vezi Tabelul 14-13).

TABEL 14—14 Medicamente implicate în etiologia hepatitei cronice.

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, din Bass NM et al. Boala hepatică indusă de medicamente. În: Zakim D et al, eds. Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 2nd ed Saunders, 1990. Copyright © Elsevier.

Hepatită virală cronică

Hepatita virală este cea mai frecventă cauză a bolii hepatice cronice în Statele Unite. În aproximativ 5% din cazurile adulte de infecţie cu VHB şi 60-85% din infecţiile cu hepatita C, răspunsul imun este inadecvat pentru a elimina ficatul de virus, rezultând infecţie persistentă. Individul devine un purtător cronic, producând în mod intermitent virusul şi, prin urmare, rămânând infecţios pentru alţii. Din punct de vedere biochimic, se găseşte adesea că aceşti pacienţi au ADN viral integrat în genomul lor într-o manieră care are ca rezultat expresia anormală a anumitor proteine virale cu sau fără producţia de virus intact. Antigenele virale exprimate pe suprafaţa celulei hepatocitelor sunt asociate cu determinanţii HLA de clasa I, provocând astfel citotoxicitate limfocitară şi ducând la hepatită. Severitatea hepatitei cronice depinde în mare măsură de activitatea de replicare virală şi de răspunsul sistemului imunitar al gazdei.

Infecţia cronică cu hepatita B predispune pacientul la dezvoltarea carcinomului hepatocelular (HCC). Deşi în cadrul infecţiei cu VHB majoritatea cazurilor de HCC apar în prezenţa cirozei, 10-30% din cazuri apar în absenţa cirozei sau a fibrozei avansate. Rămâne neclar dacă infecţia cu hepatita B este iniţiatorul sau pur şi simplu un promotor al procesului de tumorigeneză. În infecţia cu hepatita C, HCC se dezvoltă exclusiv în cadrul cirozei.

Hepatita cronică alcoolică

Boala cronică de ficat ca răspuns la unele otrăvuri sau toxine poate reprezenta declanşarea unei predispoziţii genetice subiacente la atacul imun asupra ficatului. În hepatita alcoolică, totuşi, episoadele repetate de leziune acută provoacă în cele din urmă necroză, fibroză şi regenerare, ducând în cele din urmă la ciroză (Figura 14-12). Ca şi în alte forme de boală hepatică, există o variaţie considerabilă în amploarea simptomelor înainte de apariţia cirozei.

Sinusoidală Celulă endotelială sinusoidă

Boala ficatului gras nonalcoolic

Având în vedere creşterea obezităţii în Statele Unite, a existat o creştere semnificativă a prevalenţei bolii ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), o formă de boală hepatică cronică asociată cu sindromul metabolic. NAFLD se referă la prezenţa steatozei hepatice, cu sau fără inflamaţie şi fibroză, atunci când nu sunt prezente alte cauze ale acumulării secundare de grăsime hepatică (de exemplu, consumul intens de alcool). NAFLD este un termen umbrelă pentru un spectru de severitate a bolii hepatice, variind de la ficatul gras nealcoolic (NAFL), în care inflamaţia este minimă, până la steatohepatita nonalcoolică (NASH), în care inflamaţia activă prezintă un risc de fibroză şi progresie la ciroză. La biopsie, inflamaţia asociată cu NASH poate fi histologic imposibil de distins de steatohepatita alcoolică.

NAFLD este răspândită la nivel mondial şi este cea mai frecventă boală hepatică în ţările occidentale industrializate. În Statele Unite, prevalenţa estimată a NAFLD variază de la 10% la 46%, iar prevalenţa NASH variază de la 3% la 5%, cu variaţii în funcţie de vârstă, sex şi etnie. NAFLD este puternic asociată cu factori de risc metabolici, cum ar fi obezitatea, dislipidemia, rezistenţa la insulină şi diabetul zaharat de tip 2, iar incidenţa în creştere a NAFLD este paralelă cu ratele în creştere ale obezităţii la nivel mondial.

Patogenia NAFLD nu a fost pe deplin elucidată, dar cea mai larg susţinută teorie implică rezistenţa la insulină ca mecanism cheie care duce la steatoză hepatică şi steatohepatită. Acumularea de lipide în hepatocite rezultă dintr-un aflux crescut de lipide în ficat sau scăderea eliminării lipidelor (Figura 14-13).

FIGURA 14-13 Patogenia steatozei hepatice. O absorbție crescută și/sau o eliminare scăzută a lipidelor (acizii grași) în ficat are ca rezultat o acumulare de grăsime în hepatocite. (FFA, acid gras liber; NEFA, acid gras neesterificat; VLDL, foarte-low-density lipoprotein.) (Redesenat, cu permisiunea, din Machado MV et al. Patogenesis of nonalcoolic steatohepatitis. Gastroenterology. 2016 Jun;150(8):1769-77.) Copyright © Elsevier.

S-a demonstrat că acumularea de lipide duce la toxicitate prin diverse mecanisme, inclusiv creșterea stresului oxidativ ca urmare a generării de specii reactive de oxigen prin oxidarea mitocondrială și peroxizomală a acizilor grași. În plus, lipotoxicitatea poate rezulta din modificări ale căilor de semnalizare celulară care reglează metabolismul și răspunsurile la stres, promovând un răspuns inflamator steril care poate potența leziunile și moartea celulelor hepatice. Hepatocitele moarte pot induce un răspuns de vindecare a rănilor prin DAMP, citokine și arici, care pot promova inflamația, fibrogeneza și hepatocarcinogeneza. Factorii care promovează lipotoxicitatea la pacienții cu NAFLD includ supraîncărcarea cu fier, toxinele din mediu, medicamentele, hepatita virală, boala congenitală a ficatului, deficitul de alfa-1 antitripsină și boala Wilson.

În general, pacienții cu steatoză simplă prezintă un risc scăzut de progresie histologică, dar pacienții cu NASH pot evolua către ciroză și boală hepatică în stadiu terminal și sunt expuși riscului de HCC. Studiile pe termen lung ale pacienților cu NAFL și NASH au arătat că astfel de pacienți au crescut mortalitatea generală și că cea mai frecventă cauză de deces la acești pacienți este boala cardiovasculară. Mai mult, pacienții cu NASH (dar nu NAFL) au rate crescute de mortalitate legată de ficat. Managementul NAFLD este centrat pe modificarea factorilor de risc și tratarea comorbidităților metabolice. Vitamina E este singurul agent care s-a demonstrat că îmbunătățește histologia ficatului la un subgrup de adulți care nu sunt diabetici cu NASH dovedit prin biopsie.

Alte hepatite cronice

Unii pacienți dezvoltă hepatită cronică în absența dovezilor de hepatită virală anterioară sau de expunere la agenți nocivi (Figura 14-14). Hepatita autoimună este o boală inflamatorie cronică a ficatului caracterizată printr-un răspuns imun mediat în principal de celule T la auto-antigen(e) încă neidentificat. Pacienții cu hepatită autoimună demonstrează dovezi serologice de imunoreglare dezordonată, manifestată ca hiperglobulinemie și autoanticorpi circulanți, precum și un model tipic de leziune asupra histologiei hepatice caracterizat printr-un infiltrat inflamator bogat în celule plasmatice, hepatită de interfață, formarea rozetei hepatice și emperipoleză (prezența unei alte celule intacte). Aproape 75% dintre acești pacienți sunt femei, iar mulți au alte tulburări autoimune. O predispoziție genetică este puternic sugerată. Majoritatea pacienților cu hepatită autoimună prezintă o îmbunătățire histologică a biopsiilor hepatice după tratamentul cu corticosteroizi sistemici. Răspunsul clinic, totuși, poate fi variabil.

FIGURA 14-14 Hepatită cronică, care prezintă infiltraţie limfocitară marcată şi fibroză a zonelor porte. Limfocitele se extind în partea periferică a lobulului prin placa limitatoare. Există necroză hepatocitară în curs de desfăşurare în partea periferică a lobulului (necroză fragmentară). (Reprodus, cu permisiune, de la Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Formele colestatice ale bolii hepatice autoimune au fost, de asemenea, bune

caracterizate, inclusiv colangita biliară primară şi colangita sclerozantă primară. În colangita biliară primară, se postulează că leziunea căilor biliare intralobulare este declanşată de expunerea(e) la mediu la un individ susceptibil genetic. Activarea persistentă a răspunsurilor imune înnăscute şi adaptative mediază inflamaţia şi afectarea epiteliului căilor biliare. Distrugerea căilor biliare rezultată duce la colestază cronică şi la acumularea intrahepatică de acizi biliari citotoxici. Această acumulare provoacă leziuni ale celulelor hepatice şi o secreţie de citokine proinflamatorii care induc inflamaţie şi fibroză în ţesutul înconjurător. Marea majoritate a persoanelor cu colangită biliară primară vor avea anticorpi anti-mitocondriali detectabili; diagnosticul este susţinut şi de niveluri crescute de fosfatază alcalină. La biopsia hepatică, există dovezi histopatologice de colangită nonsupurativă şi distrugerea căilor biliare interlobulare mici sau mijlocii.

Colangita sclerozantă primară se caracterizează prin inflamaţia cronică a epiteliului biliar care duce la stricturi biliare multifocale intra şi/sau extrahepatice şi fibroză; acestea la rândul lor conduc adesea la ciroză biliară şi malignitate. Patogenia colangitei sclerozante primare rămâne prost înţeleasă, dar este, de asemenea, teoretizată să apară la indivizi sensibili genetic după expunerea la un declanşator de mediu necunoscut. În timp ce dereglarea imună este implicată în patogeneza sa, colangita sclerozantă primară nu are alte caracteristici clasice ale bolii autoimune, cum ar fi predominanţa feminină, autoanticorpii patogeni şi răspunsul la medicamentele imunosupresoare. Datorită asocierii sale clare cu boala inflamatorie a intestinului, a fost postulată o ipoteză a „intestinului permeabil", prin care translocarea florei gastrointestinale duce la distrugerea celulelor epiteliale biliare şi expune colangiocitele la toxicitatea acidului biliar. Colangiografia care evidenţiază stricturarea caracteristică a căilor biliare stabileşte diagnosticul de colangită sclerozantă primară.

Patologie

Toate formele de hepatită cronică împărtăşesc caracteristicile histopatologice comune: (1) infiltrarea inflamatorie a zonelor portalului hepatic cu celule mononucleare, în special limfocite şi plasmocite; şi (2) necroza hepatocitelor în interiorul parenchimului sau imediat adiacent zonelor porte (hepatită periportală sau „necroză fragmentară").

În hepatita cronică uşoară, arhitectura generală a ficatului este păstrată. Din punct de vedere histologic, ficatul dezvăluie un infiltrat caracteristic de limfocite şi plasmocite limitat

la triada portală fără întreruperea plăcii limitatoare şi nicio dovadă de necroză activă a hepatocitelor. Fibroză este mică sau deloc, iar ceea ce există în general este limitat la zona portalului; nu există semne de ciroză. Se observă un aspect „pietrul" al celulelor hepatice, indicând regenerarea hepatocitelor.

În cazurile mai severe de hepatită cronică, zonele portale sunt extinse şi dens infiltrate de limfocite, histiocite şi plasmocite. Există necroză a hepatocitelor la periferia lobulului, cu eroziunea plăcii limitatoare care înconjoară triadele porte (necroză fragmentară; vezi Figura 1414). Cazurile mai severe arată, de asemenea, dovezi de necroză şi fibroză între triadele portal. Arhitectura normală a ficatului este perturbată de benzi de ţesut cicatricial şi celule inflamatorii care leagă zonele portal între ele şi zonele centrale (necroză de legătură). Aceste punţi de ţesut conjunctiv sunt dovezi ale remodelării arhitecturii hepatice, un pas crucial în dezvoltarea cirozei. Fibroza se poate extinde de la zonele portal în lobuli, izolând hepatocitele în grupuri şi învelind canalele biliare. Regenerarea hepatocitelor este observată cu figuri mitotice, celule multinucleate, formarea de rozete şi pseudolobuli regenerativi. Progresia către ciroză este semnalată de fibroză extinsă, pierderea arhitecturii zonale şi noduli în regenerare.

Manifestări clinice

Unii pacienţi cu hepatită cronică uşoară sunt complet asimptomatici şi identificaţi numai în timpul testelor de sânge de rutină; alţii au un debut insidios de simptome nespecifice, cum ar fi anorexia, starea de rău şi oboseala sau simptomele hepatice, cum ar fi disconfortul abdominal sau durerea în cadranul superior drept. Oboseala în hepatita cronică poate fi legată de o modificare a axei neuroendocrine hipotalamo-suprarenale determinată de neurotransmisia opioidergică endogenă alterată. Icterul, dacă este prezent, este de obicei uşor. Poate exista hepatomegalie sensibilă uşoară şi splenomegalie ocazională. Eritemul palmar şi telangiectaziile de păianjen sunt observate în cazurile severe. Alte manifestări extrahepatice sunt neobişnuite. Prin definiţie, semnele de ciroză şi hipertensiune portală (de exemplu, ascită, circulaţie colaterală şi encefalopatie) sunt absente. Studiile de laborator arată creşteri uşoare până la moderate ale aminotransferazei, bilirubinei şi globulinei serice. Albumina serică şi timpul de protrombină sunt normale până târziu în progresia bolii hepatice.

Manifestările clinice ale hepatitei cronice reflectă probabil rolul unei tulburări imune sistemice controlate genetic în patogeneza bolii severe. Acneea, hirsutismul şi amenoreea pot apărea ca o reflectare a efectelor hormonale ale bolii hepatice cronice. Studiile de laborator la pacienţii cu hepatită cronică severă sunt invariabil anormale în diferite grade. Cu toate acestea, aceste anomalii nu se corelează cu severitatea clinică. Astfel, nivelurile serice de bilirubină, fosfatază alcalină şi globulină pot fi normale, iar nivelurile de aminotransferaze doar uşor crescute, în acelaşi timp în care o biopsie hepatică dezvăluie hepatită cronică severă. Cu toate acestea, un timp de protrombină crescut reflectă de obicei o boală severă.

Istoria naturală şi tratamentul hepatitei cronice variază în funcţie de cauză. Complicaţiile hepatitei cronice severe sunt cele ale progresiei către ciroză: sângerare variceală, encefalopatie, coagulopatie, hipersplenism şi ascită. Acestea se datorează în mare măsură şunturii portosistemice decât reducerii rezervei hepatocitelor (vezi discuţia ulterioară).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt categoriile de hepatită cronică pe baza constatărilor histologice la biopsia hepatică?

Care sunt cauzele hepatitei cronice?

Care sunt consecinţele hepatitei cronice?

CIROZĂ

Prezentare clinică

Ciroza este o distorsiune ireversibilă a arhitecturii hepatice normale, caracterizată prin leziuni hepatice, fibroză şi regenerare nodulară. Manifestările clinice ale cirozei sunt o consecinţă atât a disfuncţiei hepatocelulare progresive, cât şi a hipertensiunii portale (Figura 14-15). Ca şi în cazul altor manifestări ale bolii hepatice, nu toţi pacienţii cu ciroză dezvoltă complicaţii care pun viaţa în pericol. Într-adevăr, în aproape 40% din cazurile de ciroză, aceasta este diagnosticată la autopsie la pacienţii care nu au manifestat semne evidente de boală hepatică în stadiu terminal.

FIGURA 14-15 Efectele clinice ale cirozei hepatice. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Etiologie

Tabelul 14-1 enumeră cauzele cirozei. Prejudiciul iniţial se poate datora unei game largi de procese. O caracteristică crucială este că leziunea hepatică nu este acută şi autolimitată, ci mai degrabă cronică şi progresivă. În Statele Unite, abuzul de alcool este cea mai frecventă cauză de ciroză. În alte ţări, agenţii infecţioşi (în special HBV şi HCV) sunt cele mai frecvente cauze. Alte cauze includ obstrucţia biliară cronică, medicamentele, tulburările genetice şi metabolice, insuficienţa cardiacă cronică şi colangita biliară primară (autoimună).

Patogeneza

Sinteza crescută sau alterată a colagenului şi a altor componente ale ţesutului conjunctiv sau membranei bazale ale matricei extracelulare este implicată în dezvoltarea fibrozei hepatice şi, prin urmare, în patogeneza cirozei. Rolul matricei extracelulare în funcţia celulară este un domeniu important de cercetare, iar studiile sugerează că este implicată în

modularea activităţilor celulelor cu care este în contact. Astfel, fibroza poate afecta nu numai mecanica fluxului sanguin prin ficat, ci şi funcţiile celulelor în sine.

Fibroza hepatică apare în trei situaţii: (1) secundară inflamaţiei şi activării ulterioare a răspunsurilor imune; (2) ca parte a procesului de vindecare a rănilor; şi (3) ca răspuns la agenţi care induc fibrogeneza primară. Speciile HBV şi Schistosoma sunt exemple bune de agenţi care duc la fibroză hepatică prin stimularea unui răspuns imun. Agenţii precum tetraclorura de carbon care atacă şi ucid hepatocitele în mod direct pot produce fibroză ca parte a vindecării rănilor. Atât în răspunsurile imune, cât şi în vindecarea rănilor, fibroza este declanşată indirect de efectele citokinelor eliberate de celulele inflamatorii invadante. În cele din urmă, anumiţi agenţi, cum ar fi etanolul şi fierul, pot provoca fibrogeneza primară prin creşterea directă a transcripţiei genei de colagen şi, astfel, creşterea cantităţii de ţesut conjunctiv secretat de celule.

Vinovatul real al tuturor acestor mecanisme de creştere a fibrogenezei poate fi celulele care depozitează grăsime (celule stelate) ale sistemului reticuloendotelial hepatic. Ca răspuns la citokine, ele se diferenţiază de celulele stelate repaus, în care este stocată vitamina A, în miofibroblaste, care îşi pierd capacitatea de stocare a vitaminei A şi devin implicate activ în producţia de matrice extracelulară. În plus faţă de celulele stelate, celulele fibrogenice derivă şi din fibroblaste portal, fibrocite circulante, măduvă osoasă şi tranziţia celulelor epitelio-mezenchimale. Se pare că fibroza hepatică apare în două etape (Figura 14-16). Prima etapă este caracterizată printr-o schimbare a compoziţiei matricei extracelulare de la colagen nereticulat, care nu formează fibrile la colagen care este mai dens şi supus formării de legături încrucişate. În această etapă, leziunea hepatică este încă reversibilă. A doua etapă implică formarea de legături încrucişate subendoteliale de colagen, proliferarea celulelor mioepiteliale şi distorsiunea arhitecturii hepatice cu apariţia unor noduli regeneratori. Ciroza rămâne o stare dinamică în care anumite intervenţii, chiar şi în aceste stadii avansate, pot aduce beneficii precum regresia ţesutului cicatricial şi îmbunătăţiri ale rezultatelor clinice.

FIGURA 14—16 Căi de activare a celulelor stelate hepatice. Caracteristicile activării celulelor stelate pot fi distinse între cele care stimulează iniţierea şi cele care contribuie la perpetuare. Iniţierea este provocată de stimuli solubili care includ semnale de stres oxidant (intermediari reactivi cu oxigen), corpuri apoptotice, lipopolizaharide (LPS) şi stimuli paracrini de la tipurile de celule învecinate, inclusiv macrofagele hepatice (celule Kupffer), endoteliul sinusoidal şi hepatocite. Urmează perpetuarea, caracterizată printr-un număr de modificări fenotipice specifice, inclusiv proliferarea, contractilitatea, fibrogeneza, degradarea alterată a matricei, chemotaxia şi semnalizarea inflamatorie. (CTGF, factor de creştere a ţesutului conjunctiv; ET-1, endotelin-1; FGF, factor de creştere a fibroblastelor; HSC, celule stelate hepatice; MMP 2, 9, metaloproteinaza-2 şi -9; MT, tip membrană; MT-1-MMP, metaloproteinază membranară tip 1; NK, ucigaş natural; NO, factor de creştere oxid nitric-PDGF; 1, factor de creştere transformator-beta 1; TIMP-1, 2, inhibitor de

metalopeptidază-1 şi TLR, receptori de tip Toll, ligand inducător de apoptoză legat de TNF, factor de creştere a endoteliului vascular. Chem. 2000 Jan 28:275(4):2247-50
Copyright © Societatea Americană de Biochimie şi Biologie Moleculară.

Modul în care alcoolul provoacă boli hepatice cronice şi ciroză nu este bine înţeles. Cu toate acestea, abuzul cronic de alcool este asociat cu deteriorarea sintezei şi secreţiei proteinelor, leziuni mitocondriale, peroxidarea lipidelor, formarea acetaldehidei şi interacţiunea acesteia cu proteinele celulare şi lipidele membranare, hipoxie celulară şi citotoxicitate atât mediată celular, cât şi mediată de anticorpi. Importanţa relativă a fiecăruia dintre aceşti factori în producerea leziunii celulare este necunoscută. Factorii genetici, nutriţionali şi de mediu (inclusiv expunerea simultană la alte hepatotoxine) influenţează, de asemenea, dezvoltarea bolii hepatice la persoanele cu alcoolism cronic. În cele din urmă, leziunea hepatică acută (de exemplu, de la expunerea la alcool sau alte toxine) de la care o persoană cu un ficat normal s-ar recupera complet poate fi suficientă pentru a produce decompensare ireversibilă (de exemplu, sindromul hepatorenal) la un pacient cu ciroză hepatică subiacentă.

Patologie

Ficatul poate fi mare sau mic, dar are întotdeauna o consistenţă fermă şi adesea nodulară. Deşi există mai multe metode neinvazive pentru stadializarea extinderii fibrozei, inclusiv utilizarea biomarkerilor serici şi a tehnicilor imagistice pentru a măsura rigiditatea ficatului (de exemplu, elastografie), aceste metode sunt precise pentru fibroza severă (stadiul de fibroză F3) şi minimă (F1), dar nu pentru stadiile intermediare. Biopsia hepatică rămâne singura metodă pentru diagnosticarea definitivă a fibrozei semnificative (F >2) şi a cirozei (F4). Histologic, toate formele de ciroză sunt caracterizate de trei constatări: (1) distorsiune marcată a arhitecturii hepatice; (2) cicatrici ca urmare a depunerii crescute de ţesut fibros şi colagen; şi (3) noduli regenerativi înconjuraţi de ţesut cicatricial. Când nodulii sunt mici (<3 mm) şi uniformi ca mărime, procesul se numeşte ciroză micronodulară. În ciroza macronodulară, nodulii au mai mult de 3 mm şi au dimensiuni variabile. Ciroza din abuzul de alcool este de obicei micronodulară, dar poate fi macronodulară sau atât micronodulară cât şi macronodulară. Cicatricele pot fi cele mai severe în regiunile centrale, sau benzile dense de ţesut conjunctiv pot uni zonele portal şi centrale.

Descoperiri histopatologice mai specifice pot ajuta la stabilirea cauzei cirozei. De exemplu, invazia şi distrugerea căilor biliare de către granuloame sugerează ciroza biliară primară (autoimună); depunerea extinsă de fier în hepatocite şi canale biliare sugerează hemocromatoză; iar hialina alcoolică şi infiltrarea cu celule polimorfonucleare sugerează ciroza alcoolică.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale disfuncţiei hepatocelulare progresive în ciroză sunt similare cu cele ale hepatitei acute sau cronice şi includ simptome şi semne constituţionale: oboseală,

pierdere de vigoare şi scădere în greutate; Simptome şi semne gastrointestinale: greaţă, vărsături, icter şi hepatomegalie sensibilă; şi simptome şi semne extrahepatice: eritem palmar, angioame de păianjen, pierdere musculară, mărirea parotidei şi glandelor lacrimale, ginecomastie şi atrofie testiculară la bărbaţi, neregularităţi menstruale la femei şi coagulopatie (vezi Figura 14-15).

Manifestările clinice ale hipertensiunii portale includ ascită, şunt portosistemic, encefalopatie, splenomegalie şi varice esofagiene şi gastrice cu hemoragie intermitentă (vezi Figura 14-15 şi Tabelul 14-15).

TABELUL 14—15 Manifestări ale cirozei.

Datorită hipertensiunii portale cu şunt portal-sistemic

Ascita şi risc crescut de peritonită bacteriană spontană

risc crescut de sepsis

Risc crescut de coagulare intravasculară diseminată

Splenomegalie cu trombocitopenie

Encefalopatie

Varicele

Sensibilitatea la medicamente

Deficit de acid biliar cu malabsorbţie a grăsimilor şi a vitaminelor liposolubile

Hiperestrogen emi a

Hiperglicemie

Din cauza pierderii hepatocitelor

Hipoglicemie

Coagulopatie datorată sintezei deficitare a factorului de coagulare

Edem periferic datorat hipoalbuminemiei

Comă hepatică

Alte complicatii

Sindromul hepatorenal

Carcinom hepatocelular

Sindromul hepatopulmonar

Hipertensiune portală

Hipertensiunea portală este definită de un gradient de presiune venoasă portală mai mare de 5 mm Hg. Hipertensiunea portală rezultă din creşterea rezistenţei vasculare intrahepatice. Ficatul cirotic îşi pierde caracteristica fiziologică a unui circuit de presiune scăzută pentru fluxul sanguin observat în ficatul normal. Creşterea tensiunii arteriale în sinusoide este transmisă înapoi în vena portă. Deoarece vena portă nu are valve, această presiune crescută este transmisă înapoi către alte paturi vasculare, rezultând splenomegalie, şunt portal-sistemic şi multe dintre complicaţiile cirozei discutate mai târziu.

Ascita

Ascita se referă la prezenţa excesului de lichid în cavitatea peritoneală. Pacienţii cu ascită dezvoltă constatări ale examenului fizic de mărire a circumferinţei abdominale, o undă de lichid, un ficat care poate fi votat şi o tulburare de schimbare. Ascita se poate dezvolta la pacienţii cu alte afecţiuni decât boala hepatică, inclusiv malnutriţie proteico-calorică (din hipoalbuminemie) şi cancer (din obstrucţie limfatică). La pacienţii cu boală hepatică, ascita se datorează hipertensiunii portale şi poate fi confirmată prin prezenţa unui gradient de albumină ser-ascitică (SAAG) de 1,1 g/dL (11 g/L) sau mai mult. Calcularea SAAG implică măsurarea în aceeaşi zi a concentraţiei de albumină în ser şi lichidul ascitic (prin paracenteză abdominală) şi scăderea valorii lichidului ascitic din valoarea serică. Ascita se poate dezvolta la aproximativ 50% dintre pacienţii cu ciroză compensată pe o perioadă de urmărire de 10 ani şi este asociată cu morbiditate şi mortalitate semnificativă.

Este util să recunoaştem că boala hepatică cu formare de ascită are loc într-un spectru clinic larg. La un capăt este hipertensiunea portală complet compensată, fără ascită prezentă, deoarece volumul de ascita generat este mai mic decât capacitatea de aproximativ 800-1200 ml/zi a drenajului limfatic peritoneal. La cealaltă extremă se află sindromul hepatorenal de obicei fatal, în care pacienţii cu boală hepatică, de obicei cu ascită masivă, cedează la o leziune renală acută cu progresie rapidă. Sindromul hepatorenal pare a fi precipitat de o vasoconstricţie renală intensă şi inadecvată şi se caracterizează prin retenţie extremă de sodiu tipică azotemiei prerenale, dar în absenţa unei adevărate depleţii de volum (vezi capitolul 16). Cu toate acestea, prezenţa ascitei aparente clinic la un pacient cu boală hepatică este asociată cu o supravieţuire slabă pe termen lung. De-a lungul anilor, au fost propuse diferite mecanisme pentru a explica formarea ascitei. Nicio ipoteză unică a patogenezei nu explică cu uşurinţă toate constatările în toate momentele din timpul istoriei naturale a hipertensiunii portale. Hipertensiunea portală şi retenţia renală inadecvată de sodiu sunt elemente importante ale tuturor teoriilor. Rezultatul final al ascitei apare atunci când excesul de lichid peritoneal depăşeşte capacitatea de drenaj limfatic, ceea ce duce la creşterea presiunii hidrostatice. Apoi se poate vedea că lichidul plânge vizibil din limfatice şi

bazin în cavitatea abdominală sub formă de ascită.

Ipoteza de umplere insuficientă/vasodilataţie propune că evenimentul primar în formarea ascitei este vascular, cu un volum circulant efectiv redus care duce la activarea sistemului renină-angiotensină şi la retenţia renală de sodiu ulterioară. Ipoteza clasică de subumplere postulează că presiunea sinusoidală hepatică crescută duce la sechestrarea sângelui în patul venos splanhnic. Acest lucru are ca rezultat umplerea insuficientă a venei centrale cu devierea volumului intravascular către limfaticele hepatice, care, ca şi vena centrală, drenează spaţiul Disse. Ipoteza vasodilataţiei arteriale periferice sau vasodilataţiei splanhnice adaugă ideea că, cu şuntarea portal-sistemică, produsele vasodilatatoare (de exemplu, oxidul nitric) în mod normal eliberaţi de ficat sunt în schimb eliberate în circulaţia sistemică, unde provoacă vasodilataţie arteriolară periferică, în special în patul arterial splanhnic. Rezistenţa vasculară arterială redusă rezultată (Figura 14-17) este asociată cu scăderea presiunii centrale de umplere, scăderea perfuziei arteriale renale, vasoconstricţie arterială renală reflexă şi creşterea resorbţiei tubulare renale de sodiu. Retenţia de sodiu extinde volumul intravascular, ceea ce exacerba hipertensiunea venoasă portală. Dezechilibrul dintre presiunea hidrostatică şi cea oncotică în vena portă are ca rezultat formarea ascitei. Deşi ipoteza vasodilataţiei splanhnice explică multe dintre constatările în formarea ascitei, utilizarea şuntului portal-la-sistemic intrajugular transhepatic (TIPS) ca mijloc de decomprimare a venei porte la pacienţii cu ascită oferă un contraargument. Ca rezultat al procedurii, vasodilataţia arteriolară periferică pare să crească (poate ca urmare a şuntării vasodilatatoarelor, cum ar fi oxidul nitric, care sunt în mod normal eliminate de ficat), totuşi, ascita este în general îmbunătăţită dramatic.

FIGURA 14—17 Mecanismul propus pentru formarea ascitei în ciroză conform ipotezei vasodilataţiei splanhnice. Această ipoteză încorporează elemente ale teoriilor de umplere insuficientă şi vasodilataţie. (Redesenat, cu permisiune, din Gines P et al. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004;350:1646. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Retipărit, cu permisiunea, de la Massachusetts Medical Society.)

Cei care susţin ipoteza debordării au propus că evenimentul principal în dezvoltarea ascitei este retenţia renală inadecvată de sodiu. Din această perspectivă, ascita este consecinţa revărsării lichidului din sistemul portal intravascular extins în volum în cavitatea peritoneală. Dar ce declanşează retenţia renală inadecvată de sodiu? O posibilitate este că poate exista un reflex hepatorenal prin care presiunea sinusoidală crescută declanşează creşterea tonusului simpatic sau secreţia de endotelină-1. Oricare dintre aceste căi ar putea provoca un grad inadecvat de vasoconstricţie renală, o scădere a ratei de filtrare glomerulară şi, prin feedback tubuloglomerular (vezi capitolul 16), retenţie de sodiu. Reţineţi că endotelina-1 este atât un vasoconstrictor renal, cât şi un stimulent al secreţiei de epinefrină, care la rândul său stimulează mai multă secreţie de endotelină-1. Alternativ, este posibil ca un produs încă neidentificat din ficatul bolnav să interfereze cu acţiunea peptidei natriuretice atriale (ANP) la nivelul rinichilor sau să fie într-un alt mod responsabil pentru o

creştere inadecvată a retenţiei renale de sodiu. Susţinătorii ipotezei de debordare subliniază faptul că mulţi pacienţi cu ciroză au defecte de manipulare a sodiului în absenţa ascitei şi nu au o creştere măsurabilă a activităţii renină-angiotensină. Cu toate acestea, studiile au arătat că retenţia renală de sodiu la aceşti pacienţi poate fi inversată prin utilizarea unui antagonist al receptorului de angiotensină II.

Cel mai probabil, mecanismele multiple contribuie la dezvoltarea ascitei şi la perpetuarea, agravarea sau îmbunătăţirea acesteia în diverse situaţii clinice. Indiferent de evenimentele iniţiale, odată stabilite pe deplin, multe, dacă nu toate, mecanismele descrise în Figura 14-17 sunt susceptibile de a contribui la formarea ascitei.

Sindromul hepatorenal

Sindromul hepatorenal se referă la o formă distinctă de leziune renală rezultată din vasoconstricţia renală care se dezvoltă ca răspuns la vasodilataţia arterială sistemică şi splanhnic la pacienţii cu boală hepatică avansată. Incidenţa sindromului hepatorenal la pacienţii care dezvoltă boală hepatică decompensată este de 18% în decurs de 1 an de la diagnostic şi de până la 40% la 5 ani. Această tulburare apare în general la pacienţii cu ciroză şi ascită. Se caracterizează printr-o creştere progresivă a creatininei serice (>1,5 mg/dL) fără ameliorare după 48 de ore de reţinere a diureticelor şi expansiune de volum cu albumină şi în absenţa şocului, ingerării de agenţi nefrotoxici şi bolii renale parenchimatoase subiacente. Urina produsă se remarcă printr-un conţinut extrem de scăzut de sodiu (<10 mmol/L) şi o absenţă a gipsurilor, asemănătoare cu constatările în azotemia prerenală. Cu toate acestea, atunci când sunt măsurate presiunile venoase centrale, pacientul nu prezintă depleţie de volum intravascular, iar tulburarea nu răspunde la hidratare cu soluţie salină normală. Anomaliile renale ale sindromului hepatorenal par a fi funcţionale deoarece nu sunt identificate modificări patologice la nivelul rinichilor. În plus, atunci când un rinichi este transplantat de la un pacient care moare de sindrom hepatorenal, acesta funcţionează bine la un primitor fără boală hepatică. În timp ce criteriile de diagnostic pentru sindromul hepatorenal au fost dezvoltate (şi recent modificate), diagnosticarea şi diferenţierea sindromului hepatorenal de alte cauze de leziune renală acută la pacienţii cu ciroză poate fi dificilă. În afară de sindromul hepatorenal, doar necroza tubulară acută şi alte cauze de azotemie prerenală sunt frecvente în acest cadru.

Sindromul hepatorenal poate fi clasificat în două tipuri, fiecare având caracteristici clinice şi prognostice diferite. Sindromul hepatorenal de tip 1 este rapid progresiv cu o dublare a concentraţiei serice de creatinine la un nivel mai mare de 2,5 mg/dL în mai puţin de 2 săptămâni. Este asociat cu insuficienţă multiorganică. Pacienţii cu sindrom hepatorenal de tip 2 au insuficienţă renală mai puţin severă şi mai lent progresivă şi, de obicei, ascită rezistentă la diuretice. Debutul sindromului hepatorenal poate fi dramatic sau insidios. Poate fi precipitată de un eveniment acut, cum ar fi o infecţie (în special peritonita bacteriană spontană) sau hipovolemia din sângerare gastrointestinală sau supradiureză. Prognosticul după dezvoltarea sindromului hepatorenal este sumbru (supravieţuirea globală de 50% la 1 an). Netrataţi, pacienţii de tip 1 supravieţuiesc doar săptămâni, pacienţii de tip 2, doar 4-6 luni.

Fiziopatologia sindromului hepatorenal este legată de modificările hemodinamice şi circulatorii distincte care apar la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă. Hipertensiunea portală declanşează vasodilataţia arterială în circulaţia splanhnică şi o reducere ulterioară a rezistenţei vasculare sistemice, care nu mai poate fi compensată de un debit cardiac crescut. O producţie sau activitate crescută de vasodilatatoare în circulaţia splanhnică, în special oxid nitric, monoxid de carbon şi canabinoizi endogeni, duce la o astfel de vasodilataţie arterială. În ciroza avansată, presiunea arterială trebuie menţinută prin activarea sistemelor vasoconstrictoare, inclusiv a sistemului renină-angiotensină şi a sistemului nervos simpatic, precum şi prin secreţia în exces de hormon antidiuretic (arginina vasopresină). Aceste mecanisme compensatorii ajută la menţinerea efectivă a volumului sanguin arterial şi a presiunii arteriale relativ normale, dar conduc la vasoconstricţie intrarenală şi hipoperfuzie, care afectează funcţia renală. Prin aceleaşi mecanisme, pacienţii afectaţi pot dezvolta o retenţie suplimentară de sodiu şi apă liberă, agravând edem şi ascita.

Cea mai bună abordare a managementului sindromului hepatorenal, bazată pe cunoaşterea patogenezei acestuia, este administrarea de medicamente vasoconstrictoare. Utilizarea analogului vasopresinei, terlipresina, împreună cu albumina, poate fi considerată ca terapie iniţială pentru sindromul hepatorenal. Terlipresina este eficientă la aproximativ 40-50% dintre pacienţii cu sindrom hepatorenal de tip 1; datele privind utilizarea vasoconstrictoarelor în sindromul hepatorenal de tip 2 sunt limitate. S-a utilizat terapia de substituţie renală sub formă de hemodializă sau hemofiltrare venovenoasă continuă, în special la pacienţii care aşteaptă transplantul sau la cei cu sindrom hepatorenal acut, potenţial reversibil. Cu toate acestea, nu există dovezi că terapia de substituţie renală îmbunătățește prognosticul pacienţilor cu ciroză care nu sunt candidaţi pentru un transplant de ficat. Transplantul hepatic rămâne tratamentul optim pentru pacienţii cu hepatorenal

sindrom.

Hipoalbuminemie şi edem periferic

Înrăutățirea progresivă a funcţiei hepatocelulare în ciroză poate duce la o scădere a concentraţiei de albumină şi a altor proteine serice sintetizate de ficat. Pe măsură ce concentraţia acestor proteine plasmatice scade, presiunea oncotică plasmatică este scăzută, înclinând astfel echilibrul forţelor hemodinamice spre dezvoltarea atât a edemului periferic, cât şi a ascitei.

Aceste modificări hemodinamice contribuie şi mai mult la o stare avidă de reţinere a sodiului, în ciuda supraîncărcării totale a apei corporale şi a sodiului observate prin analiza de urină la pacientul cirotic. Sodiul seric poate fi scăzut ca urmare a retenţiei de apă suprapuse cauzată de eliberarea hormonului antidiuretic declanşată de stimuli de volum. De obicei, nu există manifestări clinice evidente până când concentraţia de sodiu seric scade sub 120 mEq/L, moment în care pot apărea simptome neurologice. Încercările de creştere a sodiului seric, inclusiv restricţia de lichide şi administrarea de antagonişti ai receptorilor vasopresinei (de exemplu, tolvaptan şi conivaptan) nu sunt în general recomandate din

cauza efectelor adverse şi a lipsei unui beneficiu clar. Hiponatremia este pur şi simplu o manifestare tardivă a bolii hepatice în stadiu terminal şi un predictor puternic al mortalităţii la pacienţii cu ciroză.

Potasiul seric scăzut şi alcaloză metabolică pot fi observate ca o consecinţă a nivelurilor crescute de aldosteron care răspund la eliberarea de renină (şi eliberarea de angiotensină II) de către rinichi, care simt depleţia intravasculară aferentă.

Peritonita bacteriana spontana

Peritonita bacteriană spontană este definită ca infecţia lichidului ascitic în absenţa unui eveniment intra-abdominal (cum ar fi o perforaţie intestinală sau o altă sursă tratabilă chirurgical) care ar explica intrarea organismelor patogene în spaţiul peritoneal. Această complicaţie are o rată de mortalitate ridicată şi este predictivă pentru un prognostic general prost. Prezenţa infecţiei este confirmată de un număr ridicat de leucocite polimorfonucleare în lichid ascitic de 250 celule/pL sau mai mult şi confirmată definitiv de o cultură bacteriană pozitivă a lichidului ascitic. Simptomele şi semnele includ febră, hipotensiune arterială, durere sau sensibilitate abdominală, zgomote intestinale scăzute sau absente şi un debut brusc al encefalopatiei hepatice la un pacient cu ascită. Alternativ, pacienţii cu peritonită bacteriană spontană pot avea simptome subtile sau deloc şi, prin urmare, poate fi necesar un indice ridicat de suspiciune pentru diagnosticarea în timp util.

Pacienţii cu boală hepatică avansată cu ascită de volum mare sau niveluri foarte scăzute de proteine din lichidul ascitic, antecedente de peritonită bacteriană spontană şi episoade de sângerare gastrointestinală superioară prezintă un risc crescut pentru această complicaţie. Lichidul ascitic este un mediu de cultură excelent pentru o varietate de agenţi patogeni, inclusiv Enterobacteriaceae (în principal Escherichia coli), streptococi de grup D (enterococi), Streptococcus pneumoniae şi streptococi viridans. Riscul mai mare la pacienţii cu niveluri scăzute de proteine din lichidul ascitic se poate datora unui nivel scăzut de activitate opsonică în lichid.

În timp ce patogeneza exactă a peritonitei bacteriene spontane nu este cunoscută, ciroza predispune la dezvoltarea excesului bacterian gastrointestinal şi la creşterea permeabilităţii intestinale. Peritonita poate apărea din cauza însămânţării bacteriene a lichidului ascitic prin sânge sau limfă sau prin bacterii care traversează peretele intestinal. Organismele enterice pot pătrunde şi în sângele venos portal prin colateralele portosistemice, ocolind sistemul reticuloendotelial al ficatului.

Varicele gastroesofagiene şi sângerări

Pe măsură ce fluxul sanguin prin ficat este împiedicat progresiv, presiunea venoasă portală hepatică creşte. Ca răspuns la presiunea venoasă portală crescută, există o scădere a grosimii peretelui vaselor de sânge şi o mărire a vaselor de sânge care se anastomozează cu vena portă, cum ar fi cele de pe suprafaţa intestinului şi a esofagului inferior. Aceste vase mărite sunt denumite varice gastroesofagiene. Ele se dezvoltă în cele din urmă la aproximativ 50% dintre pacienţii cu ciroză, în general când gradientul hipertensiv portal

depăşeşte 12 mm Hg. Examenul fizic poate evidenţia o mărire a vaselor hemoroidale şi periumbilicale. Cu toate acestea, varicele gastroesofagiene sunt mai semnificative din punct de vedere clinic, din cauza tendinţei lor de rupere. Hemoragia variceală apare la 25-40% dintre pacienţii cu ciroză şi reprezintă o cauză principală de morbiditate şi mortalitate la aceşti indivizi. Fiecare episod de sângerare variceală activă este asociat cu un risc de mortalitate de 30%, iar supravieţuitorii au un risc de 70% de sângerare recurentă în decurs de 1 an. Sângerarea gastrointestinală din varice şi alte surse (de exemplu, ulcer duodenal, gastrită) la pacienţii cu ciroză este adesea exacerbată de coagulopatia concomitentă (vezi discuţia ulterioară).

Encefalopatie hepatică

Encefalopatia hepatică se prezintă ca o serie de anomalii neuropsihiatrice reversibile care apar ca o consecinţă a bolii hepatice decompensate avansate sau a şuntului portal-sistemic. Tabelul 14-16 oferă o listă a precipitanţilor obişnuiţi. Simptomele neuropsihiatrice pot fi episodice sau persistente. Schimbările în modelul de somn, începând cu hipersomnie şi progresând spre o inversare a ciclului somn-veghe, sunt adesea un semn precoce. Modificările cognitive variază de la confuzie uşoară, apatie şi agitaţie până la confuzie marcată, obtuziare şi chiar comă. Caracteristicile neurologice mai avansate includ tremor, bradikinezie, asterixis (mişcări ale mâinilor întinse, dorsiflexate), reflexe hiperactive ale tendonului profund şi, mai rar, postură tranzitorie de decerebrare şi flaciditate. Edemul cerebral, o caracteristică importantă însoţitoare la pacienţii cu encefalopatie în boală hepatică acută, nu este observat la pacienţii cirotici cu encefalopatie. Modificările subtile ale encefalopatiei hepatice sunt prezente la până la 15% dintre pacienţii cu boală hepatică avansată şi pot fi detectate doar printr-o serie de măsuri specializate, cum ar fi testarea psihometrice. Astfel de pacienţi au fost uneori menţionaţi ca având encefalopatie hepatică subclinică sau minimă.

TABELUL 14-16 Precipitanţi obişnuiţi ai encefalopatiei hepatice.

Încărcătură crescută de azot

Sângerări gastro-intestinale

Excesul de proteine din dietă

Azotemie

Constipaţie

Dezechilibru electrolitic

Hipokaliemie

Alcaloza

hipoxie

Hipovolemie

Droguri

Opioide, tranchilizante, sedative

Diuretice

Diverse

Infecţie

Chirurgie

Boală hepatică acută suprapusă

Boală hepatică progresivă

Reproduce, cu permisiunea, din Podolsky DK et la Ciroza ficatului. În: Wilson JD et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. a XII-a. McGraw-Hill, 1991.

Encefalopatia hepatică este diagnosticată prin istoric şi caracteristici clinice în contextul adecvat şi după excluderea altor cauze de modificare a stării mentale. Precipitatorii obişnuiţi ai encefalopatiei sunt apariţia sângerării gastrointestinale, aportul crescut de proteine din dietă şi o rată catabolică crescută rezultată din infecţie (inclusiv peritonita bacteriană spontană). În mod similar, din cauza clearance-ului de primă trecere compromis al medicamentelor ingerate, pacienţii afectaţi sunt extrem de sensibili la sedative şi alte medicamente metabolizate în mod normal în ficat. Alte cauze includ dezechilibrul electrolitic ca rezultat al diureticelor, vărsăturilor, ingestia sau sevrajul de alcool sau proceduri precum TIPS. TIPS exacerbează, de asemenea, encefalopatia hepatică, având în vedere ocolirea directă a fluxului sanguin venos portal în circulaţia sistemică prin vena hepatică, ocolind în acelaşi timp parenchimul hepatic.

Patogenia encefalopatiei hepatice este probabil multifactorială şi complexă. Un mecanism propus este legat de toxinele din intestin, cum ar fi amoniacul, derivat din degradarea metabolică a ureei sau proteinelor; glutamina, derivată din degradarea amoniacului; sau mercaptani, derivaţi din degradarea compuşilor care conţin sulf; şi mangan. Din cauza şunturilor portal-sistemice anatomice sau funcţionale, aceste toxine ocolesc procesele de detoxifiere ale ficatului şi produc modificări ale stării mentale. Expunerea la aceste toxine poate provoca umflarea astrocitelor şi modificări structurale ale neuronilor. În plus, nivelurile ridicate de amoniac pot duce la un flux sanguin cerebral anormal şi la metabolismul glucozei. Niveluri crescute de amoniac, glutamină şi mercaptani pot fi găsite în sânge şi lichidul cefalorahidian. Există, de asemenea, o creştere a depunerilor cerebrale de mangan la pacienţii cu ciroză. Cu toate acestea, nivelurile de amoniac din sânge şi glutamină din lichidul spinal se corelează slab cu prezenţa şi severitatea encefalopatiei. În plus, rolul manganului în encefalopatia hepatică rămâne neclar.

Alternativ, poate exista o afectare a barierei normale hemato-encefalice, făcând SNC susceptibil la diferiţi agenţi nocivi. Niveluri crescute de alte substanţe, inclusiv produse metabolice, cum ar fi acizii graşi cu lanţ scurt şi metaboliţi endogeni asemănător benzodiazepinei, au fost de asemenea găsite în sânge. Important este că unii pacienţi prezintă o îmbunătăţire a encefalopatiei atunci când sunt trataţi cu flumazenil, un antagonist al receptorilor de benzodiazepină.

Un alt mecanism propus postulează un rol pentru GABA, principalul neurotransmiţător inhibitor al creierului. GABA este produs în intestin, iar nivelurile crescute se găsesc în sângele pacienţilor cu insuficienţă hepatică. Mai recent, inflamaţia cerebrală şi sistematică a fost implicată în patogeneza encefalopatiei hepatice. Deşi mecanismele exacte sunt necunoscute, posibilităţile includ modificări mediate de citokine în permeabilitatea barierei hemato-encefalice, modificări potenţiale în absorbţia glutamatului de către astrocite şi modificări în expresia receptorilor GABA.

Odată pus diagnosticul, este util să se gradeze severitatea encefalopatiei hepatice. Stadiile I până la IV se bazează pe gradul de modificări comportamentale, disfuncţie intelectuală şi modificări ale conştiinţei. Terapia include gestionarea potenţialilor precipitanţi şi este îndreptată spre reducerea producţiei intestinale de amoniac sau creşterea eliminării amoniacului din circulaţie. Dizaharidele sintetice neabsorbabile (de exemplu, lactuloza) sunt catabolizate de bacteriile colonice în acizi graşi cu lanţ scurt, care scad pH-ul luminal. Această modificare a pH-ului favorizează formarea de amoniu (NH_4^+), care reduce absorbţia amoniacului (NH_3) în circulaţie. Dizaharidele precum lactuloza sunt, prin urmare, principalul tratament. După cum sa discutat mai sus în secţiunea Modificarea metabolismului amoniacului, antibioticul rifaximin a fost utilizat împreună cu lactuloză pentru a trata encefalopatia hepatică.

Coagulopatie

Factorii care contribuie la coagulopatia în ciroză includ pierderea sintezei hepatice a factorilor de coagulare, dintre care unii au un timp de înjumătăţire de doar câteva ore. În aceste circumstanţe, o sursă minoră sau autolimitată de sângerare poate deveni masivă.

Hepatocitele sunt, de asemenea, implicate funcţional în menţinerea unei cascade normale de coagulare prin absorbţia vitaminei K (o vitamina liposolubilă a cărei absorbţie depinde de fluxul biliar), care este necesară pentru activarea unor factori de coagulare (II, VII, IX, X). Un semn de rău augur al severităţii bolii hepatice este dezvoltarea unei coagulopatii care nu răspunde la vitamina K parenterală, sugerând mai degrabă sinteza deficitară a factorului de coagulare decât absorbţia afectată a vitaminei K din cauza malabsorbţiei grăsimilor. În cele din urmă, pierderea capacităţii ficatului de a elimina factorii de coagulare activaţi şi produşii de degradare a fibrinei poate juca un rol în creşterea susceptibilităţii la coagularea intravasculară diseminată, un sindrom de consum de factor de coagulare care are ca rezultat coagularea şi sângerarea simultană necontrolată.

Splenomegalie şi hipersplenism

Mărirea splinei este o consecinţă a presiunii venoase portale crescute şi a îngrăşării organului. Trombocitopenia şi anemia hemolitică apar din cauza sechestrării elementelor formate din sânge în splină, din care acestea sunt în mod normal curăţate pe măsură ce îmbătrânesc şi sunt deteriorate.

Carcinom hepatocelular

Riscul cumulat de cinci ani de HCC la pacienţii cu ciroză variază de la 5% la 30%, în funcţie de sexul pacientului, etnia, cauza bolii hepatice şi stadiul cirozei. În Statele Unite, incidenţa HCC a crescut în ultimele decenii, cu peste 20.000 de cazuri noi diagnosticate în fiecare an, atribuite prevalenţei crescute a NAFLD, cirozei cu VHC şi infecţiilor cronice cu VHB din cauza imigraţiei din regiunile cu prevalenţă ridicată. Au fost identificaţi mai mulţi factori etiologici în dezvoltarea acestei tumori, deşi ciroza este prezentă la marea majoritate (80-90%) a pacienţilor care dezvoltă HCC.

Riscul de a dezvolta HCC este crescut de 100 de ori la cei cu infecţie cronică cu hepatită B, iar la nivel mondial, HBV reprezintă peste 50% din toate cazurile de HCC şi aproape toate cazurile din copilărie. În timp ce HCC poate apărea în absenţa cirozei, peste 70% din cazurile legate de VHB apar la cei cu fibroză sau ciroză avansată. Factorii de risc pentru HCC în această populaţie includ sexul masculin, vârsta mai înaintată sau durata mai lungă a infecţiei, coinfecţia (VHC, HDV, HIV), expunerea la micotoxină aflatoxină, genotipul C şi, în special, niveluri ridicate de replicare virală, aşa cum evidenţiază o creştere persistentă a încărcăturii virale HBV.

La pacienţii cu hepatită cronică C, riscul de a dezvolta CHC este crescut de 15 până la 20 de ori, riscul fiind limitat la cei cu fibroză şi ciroză avansată. S-a proiectat că incidenţa cazurilor de HCC legate de VHC în Statele Unite va continua să crească în următoarele decenii. Factorii de risc pentru dezvoltarea HCC includ sexul masculin, vârsta înaintată şi durata infecţiei cronice cu VHC, coinfecţiile (VHB, HIV), consumul intens de alcool, obezitatea şi factorii metabolici. Important este că pacienţii cu VHC cu fibroză avansată rămân expuşi riscului de HCC în ciuda vindecării infecţiei şi se recomandă supravegherea continuă pentru HCC.

Hepatitele cronice B şi C reprezintă 60-70% din toate cazurile de HCC din Statele Unite. În timp ce orice cauză de ciroză poate duce la HCC, ciroza alcoolică şi steatohepatita nealcoolică reprezintă majoritatea cazurilor rămase din SUA. Obezitatea şi sindromul metabolic sunt din ce în ce mai recunoscuţi ca factori de risc pentru cancerul hepatic, iar pacienţii cu NASH care au fibroză avansată (atât fibroză în stadiul 3, cât şi 4) s-a dovedit, de asemenea, a fi expuşi unui risc crescut de HCC.

Complicaţii pulmonare

Până la o treime dintre pacienţii cu ciroză decompensată au probleme asociate cu oxigenarea şi pot prezenta dificultăţi de respiraţie. Există trei complicaţii pulmonare principale ale cirozei de luat în considerare: sindromul hepatopulmonar, sindromul portopulmonar şi hidrotoraxul hepatic. În plus, hipoxemia uşoară poate fi cauzată de ascită masivă, rezultând o supraînălţare a diafragmatului şi nepotrivire ventilaţie-perfuzie.

Sindromul hepatopulmonar constă din triada insuficienței hepatice avansate,

hipoxemie, și dilatarea și șuntarea vasculară intrapulmonară. Cauza vasodilatației precapilare și capilare pulmonare este necunoscută, dar se crede că sunt implicate substanțe precum oxidul nitric, endotelina și acidul arahidonic. Ca urmare a nepotrivirii ventilație-perfuzie, pacienții prezintă adesea platypnee, dispnee care se agravează în poziție verticală secundară perfuziei preferențiale a vaselor dilatate în bazele pulmonare. În mod clasic, ecocardiografia cu contrast este utilizată pentru diagnosticul definitiv și poate evidenția opacificarea camerelor inimii stângi în decurs de trei până la șase cicluri cardiace dacă este prezent un șunt intrapulmonar de la dreapta la stânga. Transplantul hepatic duce la rezolvarea sindromului hepatopulmonar. Cu toate acestea, dezvoltarea hipertensiunii pulmonare severe la pacienții cu insuficiență hepatică avansată poate fi o contraindicație pentru transplantul de ficat.

Hipertensiunea portopulmonară se referă la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu boală hepatică avansată și hipertensiune portală avansată. Pacienții pot prezenta hipoxie, dispnee la efort, oboseală și chiar semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Pacienții au dovezi de rezistență vasculară pulmonară crescută și un gradient transpulmonar în contextul vasoconstricției arteriale pulmonare. Terapia țintită (de exemplu, epoprostenol, vasodilatatoare) și managementul insuficienței cardiace drepte pot întârzia progresia, dar prognosticul este prost. Transplantul hepatic este asociat cu risc operator ridicat atunci când hipertensiunea pulmonară devine severă.

Persoanele cu ciroză și ascită pot dezvolta hidrotorax hepatic și pot prezenta dificultăți de respirație, tuse sau disconfort toracic. În această afecțiune, lichidul se acumulează în spațiul pleural din cauza unor mici defecte ale diafragmei, cel mai frecvent pe partea dreaptă. Presiunea intratoracică negativă generată în timpul inspirației favorizează trecerea lichidului din cavitatea intraabdominală în spațiul pleural. Toracenteza diagnostică trebuie efectuată pentru a exclude cauzele alternative de revărsat pleural, în special infecția. Tratamentul urmărește să prevină sau să reducă acumularea de lichide cu diuretice, o dietă săracă în sodiu și ocazional toracenteză terapeutică (sau paracenteză pentru scăderea presiunii din ascita tensionată) pentru pacienții foarte simptomatici refractari sau intoleranți la măsurile conservatoare. Sfaturile pot beneficia de pacienți selectați (de exemplu, clasa Child-Pugh A sau B fără encefalopatie) care au nevoie de toracenteze repetate. În cazul în care sunt candidați potriviți, pacienții cu ciroză și hidrotorax hepatic persistent trebuie îndrumați pentru transplant hepatic.

Manifestări diverse

Alte constatări la examinarea fizică a pacienților cu ciroză includ spiderangioame (vase de sânge proeminente cu o arteriolă centrală și vase mici care radiază din aceasta, observate în piele, în special pe față și trunchiul superior), contracturi Dupuytren (fibroză a fasciei palmare), atrofie testiculară, ginecomastie, mărire a țesutului lacrimal și parotidă a palmei masculine. mărirea glandelor și diminuarea părului axilar și pubian (vezi Figura 14-15).

Aceste constatări sunt în mare măsură o consecinţă a excesului de estrogen rezultat din eliminarea scăzută a estrogenilor endogeni de către ficatul bolnav, combinată cu sinteza hepatică scăzută a globulinei care leagă hormonii steroizi. Ambele mecanisme au ca rezultat ţesuturile să primească concentraţii mai mari decât cele normale de estrogeni. În plus, timpul de înjumătăţire mai mare al androgenilor poate permite un grad mai mare de aromatizare periferică (conversia la estrogeni de, de exemplu, ţesutul adipos, foliculii de păr), crescând şi mai mult efectele asemănătoare estrogenului la pacienţii cu ciroză. Xantoamele pleoapelor şi suprafeţele extensoare ale tendoanelor încheieturilor şi gleznelor pot apărea cu colestază cronică, cum se întâmplă în ciroza biliară primară. În cele din urmă, pierderea musculară profundă şi caşexia în ciroză reflectă probabil diminuarea sintezei hepatice de carbohidraţi, lipide şi aminoacizi.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile definitorii ale cirozei?

Care sunt cele trei categorii de fibroză hepatică? Numiţi câte un agent care provoacă fiecare.

Care sunt cele două etape postulate ale dezvoltării cirozei?

Care sunt principalele manifestări clinice ale cirozei?

Pentru fiecare manifestare clinică majoră a cirozei, sugeraţi o ipoteză rezonabilă care să ţină seama de patogeneza acesteia.

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 773-74 pentru răspunsuri)

CAZUL 77

Un bărbat de 28 de ani, care a emigrat recent din Filipine, s-a observat că a avut un rezultat pozitiv la testul cutanat la tuberculină în clinică. Radiografia lui toracică nu a arătat nicio tuberculoză activă şi a negat orice simptom al acestei infecţii, inclusiv scădere în greutate, tuse sau transpiraţii nocturne. Pentru a preveni bolile viitoare, a fost recomandată administrarea zilnică de izoniazidă în următoarele 9 luni. La două săptămâni după iniţierea terapiei, pacientul a raportat oboseală progresivă, crize intermitente de greaţă şi dureri abdominale. A observat, de asemenea, urină întunecată şi scaune deschise la culoare. Sora lui a observat o îngălbenire treptată a ochilor şi a pielii. Testele de sânge au arătat o creştere marcată a bilirubinei serice şi a aminotransferazelor. Isoniazida a fost întreruptă, iar simptomele lui s-au diminuat odată cu normalizarea enzimelor hepatice.

Întrebări

Descrieţi subtipurile de hepatită toxică.

Ce constatări histologice tipice sunt observate în timpul hepatitei acute necomplicate?

Care este patogeneza icterului clinic observat la acest pacient?

CAZUL 78

Un bărbat în vârstă de 44 de ani este îngrijorat de testele hepatice anormale efectuate pentru examenul fizic înainte de angajare în urmă cu 6 luni. Nivelurile serice ale aminotransferazei erau de două ori normale în acel moment şi rămân neschimbate după repetarea testelor. La întrebări suplimentare, el neagă consumul regulat de alcool, dar afirmă că obişnuia să injecteze heroină. În prezent, raportează o oarecare oboseală, dar spune că se simte bine altfel. Medicul său de îngrijire primară prescrie teste serologice, care dezvăluie IgG HBs-pozitiv, anti-HBs-negativ şi anti-HBc-pozitiv. Rezultatele testelor anti-HDV şi anti-HCV sunt ambele negative.

Întrebări

Pe baza acestor rezultate ale testelor de antigen şi anticorpi, care este diagnosticul pacientului?

Ce procent din pacienţii cu hepatită acută B rămân infectaţi cronic cu VHB? Dintre aceşti pacienţi, câţi dezvoltă boală activă cronică? Care sunt complicaţiile semnificative ale infecţiei cronice active?

Care este semnificaţia suprainfectiei cu hepatita D?

Ce dovezi există care susţin deteriorarea mediată imun în hepatita cronică activă?

CAZUL 79

Un bărbat în vârstă de 63 de ani cu o istorie lungă de consum de alcool se prezintă noului său medic primar cu un istoric de 6 luni de creştere a circumferinţei abdominale. El a observat, de asemenea, vânătăi uşoare şi agravare a oboselii. El neagă orice antecedente de sângerare gastrointestinală. El continuă să bea trei sau patru cocktailuri pe noapte, dar spune că încearcă să reducă. Examenul fizic dezvăluie un bărbat cahectic care pare mai în vârstă decât vârsta lui declarată. Tensiunea arterială este de 108/70 mm Hg. Sclera lui este anicterică. Venele gâtului lui sunt plate, iar examinarea toracelui demonstrează ginecomastie şi angioame multiple de păianjen. Examinarea abdominală este semnificativă pentru un abdomen protuberant cu o undă de lichid detectabilă, tocitură schimbătoare şi o splina mărită. Marginea ficatului este greu de apreciat. Are urme de edem la pedală. Evaluarea de laborator arată anemie, trombocitopenie uşoară şi timp de protrombină crescut. Ecografia abdominală confirmă un ficat mic, eterogen, în concordanţă cu ciroză, ascită semnificativă şi splenomegalie.

Întrebări

Descrieţi mecanismele posibile pentru ciroza indusă de alcool.

Care este mecanismul propus pentru hipertensiunea portală şi cum afectează formarea ascitei?

La acest pacient există anomalii hematologice semnificative. Cum ar putea fi explicate?

REFERINȚE

General

Blasco-Algora S et al. Insuficienţă hepatică acută pe cronică: patogeneză, factori de prognostic şi management. World J Gastroenterol. 2015 Nov 14;21(42):12125-40. [PMID: 26576097]

Gossard AA şi colab. Boală hepatică colestatică. Med Clin North Am. 2014 ian;98(1):73-85. [PMID: 24266915] Kim A. Virusul hepatitei C. Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):ITC33-ITC48. [PMID: 27595226] Lazaridis KN şi colab. Colangiopatiile. Mayo Clin Proc. 2015 iunie;90(6):791-800. [PMID: 25957621] Nakanishi Y şi colab. Fiziopatologia şi bolile căilor proximale ale sistemului biliar. Arc

Pathol Lab Med. 2015 iulie;139(7):858-66. [PMID: 26125426]

Powell LW şi colab. Hemocromatoza. Lancet. 2016 Aug 13;388(10045):706-16. [PMID: 26975792]

Sanyal AJ şi colab., eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Stickel F şi colab. Fiziopatologia şi managementul bolii alcoolice hepatice: actualizare 2016. Gut Liver. 2017

Mar 15;11(2):173-88. Eroare în: Gut Liver. 15 mai 2017;11(3):447. [PMID: 28274107]

Webster DP şi colab. Hepatita C. Lancet. 21 mar 2015;385(9973):1124-35. [PMID: 25687730]

Hepatită acută

Panoul de orientare AASLD/IDSA HCV. Ghid pentru hepatita C: recomandări AASLD-IDSA pentru testarea, gestionarea şi tratarea adulţilor infectaţi cu virusul hepatitei C. hepatologie. 2015 septembrie;62(3):932-54. [PMID: 26111063]

Abdou RM şi colab. Microbiota intestinală a bolii hepatice grase nealcoolice. Dig Dis Sci. 2016 mai;61(5):1268-81. [PMID: 26898658]

Carr RM şi colab. Boala ficatului gras nonalcoolic: fiziopatologie şi management. Gastroenterol Clin North Am. 2016 Dec;45(4):639-52. [PMID: 27837778]

Dhingra S şi colab. Patologia hepatică a hepatitei C, dincolo de gradarea şi stadializarea bolii. World J Gastroenterol. 28 ian 2016;22(4):1357-66. [PMID: 26819505]

Dunn şi colab. Patogenia bolii hepatice alcoolice. Clin Liver Dis. 2016 Aug;20(3):445-56. [PMID: 27373608]

Farooq MO şi colab. Patogenia şi managementul bolii hepatice alcoolice. Dig Dis. 2016;34(4):347-55. [PMID: 27170388]

Fisher K şi colab. Leziuni hepatice induse de medicamente. Arch Pathol Lab Med. 2015 iulie;139(7):876-87. [PMID: 26125428]

Katarey D şi colab. Leziuni hepatice induse de medicamente. Clin Med (Londra). 2016 Dec;16(Supliment 6):S104-S109. [PMID: 27956449]

Lhomme S şi colab. Patogeneza hepatitei E. Viruși. 2016 august 5;8(8). pii: E212. [PMID: 27527210]

Liang R şi colab. Progrese în boala hepatică alcoolică: o actualizare asupra hepatitei alcoolice. World J Gastroenterol. 2015 Nov 14;21(42):11893-903. [PMID: 26576078]

Mosedale M şi colab. Leziuni hepatice induse de medicamente: progrese în înţelegerea mecanică care vor informa gestionarea riscurilor. Clin Pharmacol Ther. 2017 Apr;101(4):469-80. [PMID: 27861792]

Nagy LE şi colab. Legarea mecanismelor patogene ale bolii hepatice alcoolice cu fenotipurile clinice. Gastroenterologie. 2016 iunie;150(8):1756-68. [PMID: 26919968]

Sayed IM şi colab. Este virusul hepatitei E o problemă emergentă în ţările industrializate? hepatologie. 2015 Dec;62(6):1883-92. [PMID: 26175182]

Sureau C şi colab. Virusul hepatitei delta: replicare şi patogeneză. J Hepatol. 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-16. [PMID: 27084031]

Vescovo T şi colab. Mecanismele moleculare ale carcinomului hepatocelular indus de virusul hepatitei C. Clin Microbiol Infect. 2016 Oct;22(10):853-61. [PMID: 27476823]

Younossi Z şi colab. Manifestări extrahepatice ale hepatitei C: o meta-analiză a prevalenţei, a calităţii vieţii şi a poverii economice. Gastroenterologie. 2016 iunie;150(7):1599-608. [PMID: 26924097]

Zhang YY şi colab. Regândirea patogenezei infecţiei cu virusul hepatitei B (VHB). J Med Virol. 2015 Dec;87(12):1989-99. [PMID: 25989114]

Hepatită cronică

Aizawa Y şi colab. Hepatita autoimună: provocări actuale şi perspective de viitor. Clin Exp Gastroenterol. 2017 19 ianuarie;10:9-18. [PMID: 28176894]

Al-Khafaji A şi colab. Tulburări hepatorenale. Piept. 2015 Aug;148(2):550-8. [PMID: 25811649]

Balitzer D şi colab. Hepatita autoimună: revizuirea caracteristicilor histologice incluse în criteriile simplificate propuse de International Autoimmune Hepatitis Group şi propunere de noi criterii histologice. Mod Pathol. 2017 mai;30(5):773-83. [PMID: 28106105]

Bandiera S et al. Infecţia cronică cu virusul hepatitei C şi patogenia carcinomului hepatocelular. Curr Opin Virol. Oct 2016;20:99-105. [PMID: 27741441]

Bowles C şi colab. Colangita sclerozantă primară şi secundară. Capitolul 43 din Sanyal AJ et al, eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Carey EJ şi colab. Ciroza biliară primară. Lancet. 2015 Oct 17;386(10003):1565-75. Eroare în: Lancet. 2015 Oct 17;386(10003):1536. [PMID: 26364546]

Chang KM şi colab. Hepatita cronică B: patogeneză imună şi imunoterapice emergente. Curr Opin Pharmacol. Oct 2016;30:93-105. [PMID: 27570126]

Gidwaney NG şi colab. Patogenia şi spectrul clinic al colangitei sclerozante primare. World J Gastroenterol. 2017 Apr 14;23(14):2459-69. [PMID: 28465630]

Lohse AN şi colab. Hepatită autoimună. Capitolul 41 din Sanyal AJ et al, eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Machado MV şi colab. Patogenia bolii hepatice grase nealcoolice. Capitolul 25 din Sanyal AJ et al, eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Machado MV şi colab. Patogenia steatohepatitei nonalcoolice. Gastroenterologie. 2016 iunie;150(8):1769- 77. [PMID: 26928243]

Negro F şi colab. Morbiditatea şi mortalitatea extrahepatică a hepatitei cronice C. Gastroenterologie. 2015 noiembrie;149(6):1345-60. [PMID: 26319013]

Park BJ şi colab. Inflamaţia cronică a ficatului: implicaţii clinice dincolo de boala hepatică alcoolică. World J Gastroenterol. 2014 Mar 7;20(9):2168-75. [PMID: 24605015]

Patel A şi colab. Colangita biliară primară: patogeneza bolii şi implicaţii pentru terapiile consacrate şi noi. J Clin Exp Hepatol. 2016 Dec;6(4)311-8. [PMID 28003721]

Purohit T şi colab. Ciroza biliară primară: fiziopatologie, prezentare clinică şi terapie. Lumea J Hepatol. 2015 mai 8;7(7):926-41. [PMID: 25954476]

Rinella ME. Boala ficatului gras nonalcoolic: o revizuire sistematică. JAMA. 9 iunie 2015;313(22):2263-73. Eroare în: JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1521. [PMID: 26057287]

Sahebjam F şi colab. Hepatită autoimună. Front Med. 2015 iunie;9(2):187-219. [PMID: 25749982]

Sclair SN şi colab. Ciroza biliară primară. Capitolul 42 în Sanyal AJ et al, eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

Sebode M şi colab. Hepatita autoimună: de la cunoştinţele actuale şi practica clinică la agenda viitoare de cercetare. Ficat Int. 2018 ian;38(1):15-22. [PMID: 28432836]

Valva P et al. Infecţia cronică cu virusul hepatitei C: biomarkeri serici în prezicerea leziunilor hepatice. Lumea J

Gastroenterol. 28 ian 2016;22(4):1367-81. [PMID: 26819506]

Ciroză

Badillo R şi colab. Hidrotoraxul hepatic: caracteristici clinice, management şi rezultate la 77 de pacienţi şi revizuire a literaturii. Medicină (Baltimore). 2014 mai;93(3):135-42. [PMID: 24797168]

Kalra A şi colab. Schimbarea priorităţilor pentru transplant: MELD-Na, excepţii pentru carcinomul hepatocelular şi multe altele. Curr Opin Transplant de organe. 2016 Apr;21(2):120-6. [PMID: 26825358]

Peng Y şi colab. Scorul Child-Pugh versus MELD pentru evaluarea prognosticului în ciroza hepatică: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor observaţionale. Medicină (Baltimore). 2016 Feb;95(8):e2877. [PMID: 26937922]

Rzouq F şi colab. O nouă perspectivă asupra supraîncărcării de volum şi a sindromului hepatorenal în ciroză, „ipoteza reflexului hepatorenal". Am J Med Sci. 2014 septembrie;348(3):244-8. [PMID: 24805785]

Tapper EB şi colab. Prevenirea şi tratarea leziunii renale acute în rândul pacienţilor spitalizaţi cu ciroză şi ascită: o revizuire narativă. Am J Med. 2016 mai;129(5):461-7. [PMID: 26724589]

Terrault NA şi colab. Managementul pacientului cu RVS [răspuns virusologic susţinut]. J Hepatol. 2016 Oct;65(1 Suppl):S120-9. [PMID: 27641982]

Tsochatzis EA şi colab. ciroza hepatica. Lancet. 2014 mai 17;383(9930):1749-61. [PMID: 24480518]

Wong F. Insuficienţă renală în ciroză. Capitolul 17 din Sanyal AJ et al, eds. Zakim şi Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, a 7-a ed. Elsevier, 2017.

CAPITOL

15

Tulburări ale pancreasului exocrin

Timothy L. Frankel, MD, & Christopher J. Sonnenday, MD, MHS

Pancreasul este o glandă cu funcţii atât exocrine, cât şi endocrine. Pancreasul exocrin conţine acini, care secretă suc pancreatic în duoden prin canalele pancreatice (Figura 15-1).

Sucul pancreatic conţine o serie de enzime, dintre care unele sunt secretate iniţial ca zimogeni într-o formă inactivă. Odată activate, aceste enzime ajută la digerarea alimentelor şi le pregătesc pentru absorbţie în intestin. Tulburările care interferează cu activitatea normală a enzimelor pancreatice (insuficienţă pancreatică) provoacă digestia grăsimilor şi steatoree (scaune grase). Patologia pancreasului exocrin rezultă din inflamaţie (pancreatită acută, pancreatită cronică), neoplasm (adenocarcinom ductal, tumori neuroendocrine, alte neoplasme pancreatice) sau obstrucţie a canalului de către calculi sau mucus anormal de vâscos (fibroză chistică).

FIGURA 15—1 Anatomia pancreasului.

Pancreasul endocrin este compus din insulele Langerhans. Insulele sunt distribuite în tot pancreasul şi conţin mai multe celule producătoare de hormoni. Celulele insulare produc hormoni precum insulina, care sunt importanţi în absorbția, stocarea şi metabolismul nutrienţilor. Disfuncţia pancreasului endocrin poate provoca diabet zaharat (vezi capitolul 18).

Disfuncţiile pancreatice exocrine şi endocrine pot apărea împreună la unii pacienţi.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A

PANCREAS EXOCRIN

ANATOMIE

Pancreasul este un organ solid care se află transversal în retroperitoneu adânc în epigastru. Este ferm fixat prin ataşamente fibroase anterioare de aorta suprarenală şi de prima şi a doua vertebră lombară. Astfel, durerea pancreatitei acute sau cronice este situată adânc în regiunea epigastrică şi iradiază frecvent spre spate.

Pancreasul normal are aproximativ 15 cm lungime şi cântăreşte mai puţin de 110 g. Organul este acoperit de o capsulă subţire de ţesut conjunctiv care trimite septuri în el, separându-l în lobuli. Pancreasul poate fi împărţit în patru părţi: capul, inclusiv procesul uncinat; gât; corp; si coada. Capul este cea mai groasă parte a glandei (2-4 cm) şi se află în „bucla C” sau spaţiul curbat dintre prima, a doua şi a treia porţiune a duodenului. Procesul uncinat este porţiunea capului care se extinde dorsal şi spre stânga, în spatele vaselor mezenterice superioare. Gâtul leagă capul şi corpul şi se aşează imediat ventral de vasele mezenterice superioare. Corpul este situat transversal in spatiul retroperitoneal, marginit superior de artera splenica si dorsal de vena splenica. Coada pancreasului este mai puţin fixată în retroperitoneu şi se extinde spre hilul splinei şi adesea imediat adiacentă acestuia.

Din punct de vedere embriologic, pancreasul se dezvoltă ca doi muguri endodermici separaţi de intestinul anterior în curs de dezvoltare. Aceste elemente separate dorsale şi

ventrale ale pancreasului primordial se dezvoltă iniţial unul faţă de celălalt, dar, odată cu rotaţia intestinului primitiv, ajung să fuzioneze împreună spre stânga duodenului. Dezvoltarea mugurilor dorsali şi ventrali este reglată de un proces complex de semnale intrinseci de la celulele endodermice înseşi, precum şi de semnale extrinseci de la mezodermul înconjurător. Mugurele dorsal se diferenţiază în porţiunea mai cefalală şi anterioară a capului pancreatic, precum şi în gâtul, corpul şi coada pancreasului. Mugurele dorsal conţine ductul pancreatic accesoriu (ductul Santorini), care intră în duoden la papila minoră. Mugurele ventral mai mic apare adiacent canalului biliar pentru a deveni porţiunea mai caudală a capului pancreatic şi procesul uncinat. Mugurele ventral conţine ductul pancreatic major (ductul Wirsung), care intră în duoden la ampula lui Vater (vezi Figura 15-1) împreună cu canalul biliar comun. Pe măsură ce elementele celulare şi mezenchimale se diferenţiază, mugurii dorsali şi ventrali dezvoltă un sistem ductal unit, iar întregul organ îşi ia locul în cele din urmă în retroperitoneul abdomenului superior. Celulele neuroendocrine primitive apar în mijlocul structurilor ductale în curs de dezvoltare şi în cele din urmă formează insuliţele intercalate ale lui Langerhans.

Canalul pancreatic principal al Wirsung devine în mod normal locul de drenaj pentru majoritatea parenchimului pancreatic. Această conductă are în mod normal aproximativ 3-4 mm în diametru. La majoritatea indivizilor, canalul pancreatic intră în duoden la papila duodenală alături de canalul biliar comun, înconjurat de sfincterul lui Oddi, care controlează drenajul ambelor canale. La aproximativ o treime dintre indivizi, canalul Wirsung şi canalul biliar comun se unesc pentru a forma un canal comun înainte de a se termina la ampula lui Vater (vezi Figura 15-1).

Pancreasul divisum, cea mai frecventă anomalie congenitală a pancreasului, apare atunci când componentele embriologice ventrale şi dorsale ale pancreasului nu reuşesc să fuzioneze, lăsând astfel două sisteme ductale distincte care nu comunică şi care se scurg separat în duoden prin două papile diferite. Sistemul mai mic se scurge prin papila majoră, dar sistemul dorsal dominant se scurge prin papila minoră. Această situaţie poate provoca o obstrucţie relativă a fluxului de suc pancreatic şi poate fi asociată cu dezvoltarea pancreatitei. Pancreasul divisum se găseşte în până la 7% din seriile de autopsie.

HISTOLOGIE

Pancreasul exocrin este alcătuit din grupuri de acini secretori de enzime centrate în jurul şi drenate individual de ductule. Insulele Langerhans ale pancreasului endocrin sunt grupuri de câteva sute de celule secretoare de hormoni, fiecare situat între lobuli.

Fiecare acin pancreatic este compus din mai multe celule acinare care înconjoară un lumen (Figura 15-2). Celulele centroacinare sunt situate central în acini, interpoziţionate între celulele acinare şi epiteliul ductal. Se crede că celulele centroacinare au un rol principal în secretarea electroliţilor şi a apei în sistemul ductal pancreatic. Celulele acinare sintetizează şi secretă enzime. La examenul histologic, celulele acinare sunt celule glandulare exocrine tipice. Sunt celule epiteliale piramidale dispuse pe rânduri. Apexele lor se unesc pentru a

forma lumenul acinului. Granulele de zimogen care conţin enzime digestive sau precursorii acestora se găsesc în celulele acinare. Aceste granule sunt evacuate prin exocitoză din vârfurile celulelor în lumen. Numărul de granule de zimogen din celule variază; mai multe se gasesc in timpul postului si mai putine dupa masa.

Acinii sunt centraţi pe ramuri mici ale ductului pancreatic, care în cele din urmă converg pentru a forma lumenul continuu al ductului pancreatic principal. Canalele mature sunt căptuşite cu un strat continuu de celule epiteliale ductale, unite prin joncţiuni strânse. Epiteliul ductal contribuie la secreţia de apă şi electroliţi în secreţiile pancreatice şi formează bariera epitelială importantă care separă parenchimul pancreatic de secreţiile ductale bogate în enzime. Compromisul acestei bariere epiteliale din cauza inflamaţiei sau a traumei poate fi asociat cu o inflamaţie peripancreatică semnificativă şi sechele clinice severe.

FIZIOLOGIE

Compoziţia sucului pancreatic

Până la 1500 ml de suc pancreatic este secretat în fiecare zi de un pancreas normal. Stările de boală (de exemplu, pancreatita cronică) pot fi asociate cu o scădere marcată a secreţiei pancreatice exocrine. Sucul pancreatic conţine apă, ioni şi o varietate de proteine. Principalii ioni din sucul pancreatic sunt HCO3-, Cl-, Na+ şi K+. Dintre acestea, HCO3- este deosebit de important. La debite maxime, concentraţia de HCO3 în sucul pancreatic poate ajunge la 150 mEq/L (faţă de 24 mEq/L în plasmă), iar pH-ul sucului poate ajunge la 8,3. Natura alcalină a sucului pancreatic joacă un rol major în neutralizarea acidului gastric care intră în duoden cu alimentele ingerate (chim) din stomac. pH-ul conţinutului duodenal creşte la 6,0-7,0 şi, în momentul în care chimul ajunge la jejun, pH-ul său este aproape neutru.

Analiza proteomică sugerează că mai mult de 200 de proteine există în secreţiile pancreatice. Multe dintre aceste proteine omniprezente au roluri diferite în creşterea şi semnalizarea celulară, în timp ce altele sunt implicate în imunologia celulară. Restul proteinelor pancreatice secretate sunt responsabile de funcţiile digestive ale pancreasului exocrin. O funcţie principală a pancreasului este digestia proteinelor, care este mediată de tripsinogen şi alte proteaze secretate. Pancreasul exocrin mai secreta insa si enzime responsabile de metabolism si absorbtia lipidelor (lipaza, colipaza) si glucidelor (amilaza, enolaza).

Unele dintre enzimele pancreatice (lipază, amilază, dezoxiribonuclează, ribonuclează) sunt secretate de celulele acinare în formele lor active. Enzimele rămase sunt secretate ca proenzime sau zimogeni inactivi (tripsinogen, chimotripsinogen, proelastaza, procarboxipeptidază şi fosfolipaza A2) care sunt activate în lumenul intestinului proximal.

Se presupune că activarea aberantă a zimogenilor în celula acinară duce la pancreatită acută şi autodigestie pancreatică.

Când sucul pancreatic intră în duoden, tripsinogenul este transformat în forma activă tripsină de către o enzimă numită enteropeptidază, care se găseşte la marginea periei intestinale. Tripsina transformă apoi proenzimele rămase în enzime active (de exemplu, chimotripsinogenul în chimotripsină). Tripsina îşi poate activa, de asemenea, propriul precursor, tripsinogenul, producând potenţialul unei reacţii autocatalitice în lanţ.

Când tripsinogenul este activat în pancreasul însuşi, sunt disponibile două mecanisme de protecţie cunoscute. În primul rând este inhibarea tripsinei activate de către inhibitorul tripsinei secretorii pancreatice (PSTI), cunoscut şi ca inhibitor de serin protează, Kazal tip 1 (sau SPINK1), care poate inhiba aproximativ 20% din activitatea tripsinei. Dacă activitatea tripsinei depăşeşte capacitatea de inhibiţie a SPINK1/PSTI, inactivarea tripsinei poate apărea apoi prin autoliză a tripsinei.

Reglarea secreţiei sucului pancreatic

Progresele recente în înţelegerea noastră a funcţiei exocrine pancreatice dezvăluie factorii hormonali şi neuronali ca două elemente distincte, dar interactive, care reglează secreţia. Doi hormoni în special par să aibă un rol principal în secreţia enzimelor pancreatice: secretina şi colecistokinina (CCK). Ambii hormoni sunt produşi de celule enteroendocrine specializate ale mucoasei duodenale şi acţionează prin căi intracelulare distincte, dar sinergice asupra celulelor acinare pancreatice.

Secreţia secretinei este declanşată de acidul gastric şi de produşii digestiei proteinelor din duoden. Secretina acţionează în principal asupra celulelor epiteliale ductale pancreatice, centroacinare şi într-o mai mică măsură acinare pentru a produce HCG3-, crescând astfel pH-ul secreţiilor pancreatice. Secreţia de H2G creşte şi ca răspuns la secretină, crescând volumul absolut de suc pancreatic. Studiile mecaniciste au demonstrat că secretina şi hormonul înrudit peptida intestinală vasoactivă (VIP) acţionează asupra celulelor ductale şi acinare prin activarea adenilat-ciclazei şi, ulterior, a proteinkinazei A dependente de cAMP. Analiza proteomică a arătat că secretina nu pare să modifice constituenţii sucului pancreatic, ci în schimb reglează proporţia secretă a enzimei.

Secreţia de CCK este declanşată de produşii digestiei proteinelor şi grăsimilor (peptide, aminoacizi, acizi graşi) atunci când intră în duoden. Eliberarea de CCK din celulele intestinale specifice pare să fie reglată de o peptidă care eliberează colecistochinină în intestinul subţire proximal, care este sensibilă la tripsină şi activă în lumen. CCK controlează secreţia exocrină pancreatică prin două mecanisme: (1) activarea neuronilor localizaţi în nucleul motor dorsal al neuronilor motori vagi care controlează semnalele parasimpatice; şi (2) care acţionează direct asupra celulelor acinare pancreatice. Eliberarea de CCK creşte concentraţiile intracelulare de Ca2+, ceea ce duce la eliberarea enzimelor pancreatice din granulele de zimogen. Hormonii enterici înrudiţi acetilcolina şi peptida eliberatoare de

gastrină (GRP) par să acţioneze pe căi similare dependente de calciu. Acţiunea integrată a secretinei şi CCK produce o secreţie abundentă de suc pancreatic alcalin, bogat în enzime.

Atunci când ambele căi AMPc şi dependente de calciu sunt stimulate, efectul în interiorul celulei acinare este mai mare decât suma activităţilor lor individuale. Astfel, CCK şi secretina par să acţioneze sinergic ca răspuns la o masă pentru a stimula producerea unui volum mare de suc pancreatic alcalin bogat în enzime digestive. Dovezile recente implică, de asemenea, o serie de alţi hormoni şi peptide gastrointestinali (GI) (grelină, leptina, melatonină) în reglarea secreţiei endocrine şi exocrine pancreatice.

Funcţiile digestive ale sucului pancreatic

Secreţia de suc pancreatic ajută digestia în mai multe moduri. Cantitatea mare de bicarbonat din suc ajută la neutralizarea chimului acid din stomac, astfel încât enzimele pancreatice să poată funcţiona optim într-un interval de pH neutru.

Fiecare enzimă are şi o funcţie digestivă importantă. În digerarea carbohidraţilor, amilaza pancreatică împarte polizaharidele de glucoză cu lanţ drept (aşa-numitele amiloze din amidon) în dextrine mai mici: maltoză şi maltotrioză. Enzimele de la marginea periei din intestinul subţire completează hidroliza acestor zaharuri mai mici în glucoză, care este transportată prin epiteliul intestinal prin transportul cuplat Na+. Lipaza pancreatică contribuie la metabolismul grăsimilor prin hidroliza trigliceridelor în acizi graşi şi monogliceride; această activitate este cea mai eficientă în prezenţa acizilor biliari, care servesc la emulsionarea trigliceridelor. Fosfolipaza A2 desparte un acid gras din lecitină pentru a forma lisolecitină. Ribonucleaza şi dezoxiribonucleaza atacă acizii nucleici. Enzimele rămase ajută la digerarea proteinelor. Tripsina, chimotripsina şi elastaza sunt endopeptidaze (adică, ele scindează legăturile peptidice în mijlocul lanţurilor polipeptidice). Carboxipeptidaza este o exopeptidază (adică desparte legăturile peptidice adiacente terminalelor carboxil ale lanţurilor peptidice). Împreună, aceste proteaze descompun proteinele în oligopeptide şi aminoacizi liberi.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce caracteristici histologice sunt asociate cu secreţia pancreatică a enzimelor digestive în tractul gastro-intestinal?

Care este volumul, compoziţia şi funcţia sucului pancreatic?

Care sunt controalele neuronale şi hormonale ale funcţiei pancreatice exocrine?

De ce tripsinogenul nu se autoactivează înainte de a ajunge în duoden?

FIziopatologia TULBURĂRILOR PANCREATICE EXOCRINE SELECTATE

PANCREATITA ACUTA

Prezentări clinice

Pancreatita acută este un sindrom clinic rezultat din inflamaţia acută şi autodigestia distructivă a pancreasului şi ţesuturilor peripancreatice. Pancreatita acută este a treia cea mai frecventă indicaţie de spitalizare în rândul bolilor gastrointestinale şi este asociată cu morbiditate şi mortalitate semnificativă. Datele Centrului Naţional de Statistică în Sănătate documentează în mod clar o aproape dublare a cazurilor de internare în spital din cauza pancreatitei acute între 1985 şi 2005, cu o creştere mai puţin dramatică, dar persistentă în următorul deceniu. Din fericire, rata de supravieţuire globală a pacienţilor cu pancreatită acută este în creştere (mortalitate mai mică de 1% pentru toţi pacienţii cu pancreatită acută internaţi în spitalele din SUA), deşi pacienţii cu pancreatită acută severă continuă să se confrunte cu o rată de mortalitate ridicată (20-25%) în rândul pacienţilor care necesită internare la terapie intensivă.

Etiologie

Pancreatita acută are multe cauze, aşa cum sunt rezumate în tabelul 15-1. În practica clinică, boala căilor biliare şi ingestia de alcool reprezintă majoritatea cazurilor, cauzele metabolice, etiologiile mecanice, reacţiile la medicamente şi leziunile traumatice reprezentând aproape toate cazurile rămase. Indiferent de etiologie, patogeneza leziunii pancreatice, efectele sistemice asociate şi factorii de risc pentru pancreatita acută severă par a fi similare.

TABELUL 15-1 Cauzele pancreatitei acute.

Consumul de alcool este frecvent asociat cu pancreatita acută în ţările dezvoltate. Pancreatita acută apare în mod obişnuit după un consum excesiv de alcool; ingestia cronică grea de alcool poate duce la pancreatită cronică şi poate creşte susceptibilitatea la episoade de pancreatită acută. O serie de mecanisme sunt responsabile pentru deteriorarea pancreasului indusă de alcool. Alcoolul sau metabolitul său, acetaldehida, poate avea un efect toxic direct asupra celulelor acinare pancreatice, ducând la activarea intracelulară a tripsinei de către enzimele lizozomale. În plus, inflamaţia sfincterului lui Oddi poate duce la reţinerea enzimelor hidrolitice în ductul pancreatic şi acini. De asemenea, alcoolul pare să mărească precipitarea secreţiilor pancreatice pentru a forma „dopuri proteice" în conductele mici. Malnutriţia poate predispune pacienţii cu alcoolism la leziuni pancreatice. De exemplu, deficienţe de oligoelemente precum zinc sau seleniu apar la aceşti pacienţi cu alcoolism şi sunt asociate cu leziuni ale celulelor acinare. Metaloenzimele, cum ar fi superoxid dismutaza, catalaza şi glutation peroxidaza, sunt eliminatori importanţi ai radicalilor liberi. Interesant este că pancreatita acută apare la mai puţin de 2-3% dintre băutorii mari, sugerând că alţi cofactori pot juca un rol în patogeneza acestei boli. S-a demonstrat că consumul de tutun creşte incidenţa pancreatitei acute în rândul consumatorilor mari de alcool.

La pacienţii care nu consumă alcool, cea mai frecventă cauză a pancreatitei acute este boala tractului biliar. În astfel de cazuri, mecanismul ipotetizat este obstrucţia căii biliare comune

şi a canalului pancreatic principal atunci când un calcul biliar sau nămol biliar devine blocat la ampula lui Vater. Refluxul bilei sau al secreţiilor pancreatice în canalul pancreatic duce la leziuni parenchimatoase. Alţii au propus că toxinele bacteriene sau acizii biliari liberi călătoresc prin limfatice de la vezica biliară la pancreas, dând naştere la inflamaţie. În ambele cazuri, pancreatita acută asociată cu boala tractului biliar este mai frecventă la femei, deoarece calculii biliari sunt mai frecventi la femei.

O proporţie semnificativă a pancreatitei „calciculi biliari" nu este asociată cu calculi biliari discreti, măsurabili, care trec prin canalul biliar şi obstrucţionează ampula. În schimb, se crede că nămolul biliar sau microlitiaza joacă un rol etiologic în multe cazuri de pancreatită clasificată anterior ca fiind idiopatică. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) efectuată în astfel de cazuri identifică adesea microlitiaza şi bilă sub formă de particule vâscoase în ductul biliar comun distal, care poate provoca obstrucţie biliară tranzitorie şi poate activa aceleaşi căi mecaniciste care duc la pancreatită aşa cum se întâmplă cu calculii biliari mai mari. Un mecanism alternativ care a fost propus este o trecere recurentă a microlitiază care provoacă stenoză papilară sau disfuncţia sfincterului Oddi.

Astfel, absenţa calculilor biliari evidenti la studiile imagistice nu exclude definitiv o cauză biliară a pancreatitei acute. Microlitiaza biliară poate fi suspectată atunci când o ecografie arată ecouri de nivel scăzut care gravitează către porţiunea dependentă a vezicii biliare fără umbrirea acustică tipică calculilor biliari. Microlitiaza este documentată atunci când cristale de colesterol monohidrat şi granule de bilirubinat de calciu sunt găsite la microscopia cu lumină a unui eşantion de bilă dobândit endoscopic, centrifugat. În practica clinică, acest diagnostic este adesea pus la un pacient cu o prezentare adecvată şi cu factori de risc pentru microlitiaza biliară, inclusiv sarcină, scădere rapidă în greutate, boală critică, post prelungit, nutriţie parenterală totală, administrarea anumitor medicamente (ceftriaxonă, octreotidă) şi transplant de măduvă sau organ solid.

Pancreatita acută poate rezulta dintr-o varietate de agenţi infecţioşi, inclusiv viruşi (virusul oreionului, virusul coxsackie, virusul hepatitei A, HIV, citomegalovirusul) şi bacteriile (Salmonella typhi, streptococul hemolitic). Pacienţii cu infecţie HIV pot dezvolta pancreatită acută din infecţia HIV în sine, din infecţii oportuniste asociate sau din terapii antiretrovirale. La pacienţii infectaţi cu HIV, pancreatita a fost asociată cu abuzul de droguri intravenos, terapia cu pentamidină, infecţiile cu Pneumocystis jirovecii şi Mycobacterium avium-intracellulare şi calculii biliari.

Traumele contondente sau penetrante şi alte leziuni pot provoca pancreatită acută. Pancreatita apare uneori după proceduri chirurgicale în apropierea pancreasului (sindromul ciotului duodenal, sindromul cozii pancreatice după splenectomie). Şocul şi hipotermia pot cauza scăderea perfuziei, ducând la degenerarea celulară şi la eliberarea enzimelor pancreatice. Radioterapia neoplasmelor maligne retroperitoneale poate provoca uneori pancreatită acută, probabil prin leziuni ale microvasculaturii şi arhitecturii acinare.

Hipercalcemia marcată, cum ar fi cea asociată cu hiperparatiroidism, sarcoidoză, hipervitaminoză D sau mielom multiplu, provoacă pancreatită acută în aproximativ 10% din cazuri. Au fost emise două mecanisme. Concentraţia mare de calciu în plasmă poate determina precipitarea calciului în ductul pancreatic, ducând la obstrucţia ductală. Alternativ, hipercalcemia poate stimula activarea tripsinogenului în ductul pancreatic.

Pancreatita este, de asemenea, asociată cu hiperlipidemie, în special acele tipuri caracterizate prin niveluri plasmatice crescute de chilomicroni (tipurile I, IV şi V). În aceste cazuri, se postulează că acizii graşi liberi eliberaţi prin acţiunea lipazei pancreatice provoacă inflamarea şi lezarea glandelor. Abuzul de alcool sau utilizarea contraceptivelor orale creşte riscul de pancreatită acută la pacienţii cu hiperlipidemie.

O varietate de medicamente au fost asociate cu pancreatita, inclusiv corticosteroizi, diuretice tiazidice, imunosupresoare şi agenţi chimioterapeutici pentru cancer.

Rareori, pancreatita acută poate fi familială, cu un model de moştenire autosomal dominant. Pancreatita ereditară se prezintă de obicei ca pancreatită acută recurentă în copilărie, progresând la pancreatită cronică până la vârsta adultă tânără în mai mult de 50% din cazuri. Pancreatita acută recurentă ereditară a fost asociată cu mutaţii ale genei tripsinogenului cationic (protează, serină, 1; PRSS1) mapată la cromozomul 7q35. Mutaţiile în două puncte, R122H şi N29I, reprezintă majoritatea cazurilor şi pot fi detectate prin teste genetice. Studiile au sugerat că mutaţia R122H este asociată cu pancreatită acută mai severă, ceea ce duce la atacuri mai frecvente şi internări în spital. Alte familii au mutaţii în SPINK1/PSTI. Se pare că mutaţiile tripsinogenului cationic sporesc autoactivarea tripsinogenului prin modificarea căilor de reglare mediate de calciu, iar mutaţiile în SPINK1/PSTI diminuează inhibarea tripsinogenului activ. Alte mutaţii elimină locul de autoliză a tripsinei. Pacienţii care au demonstrat că au pancreatită ereditară ar trebui înscrişi într-un program de supraveghere a cancerului pancreatic, iar pancreatectomia totală trebuie luată în considerare în cazuri selectate, deoarece aproximativ 40% dintre pacienţii afectaţi dezvoltă cancer pancreatic până la vârsta de 70 de ani.

În ultimii ani, înţelegerea noastră a diagnosticului şi clasificării pancreatitei autoimune a evoluat. Această boală cronică de fibroză şi inflamaţie limfoplasmocitară poate provoca atât episoade acute de pancreatită, cât şi leziuni cronice. Au fost caracterizate două subtipuri. Pancreatita autoimună de tip I reprezintă mai mult de 80% din cazuri în Statele Unite şi este asociată cu niveluri serice crescute de IgG4 şi cu infiltrare limfocitară în tot parenchimul pancreatic. Mulţi pacienţi cu pancreatită autoimună de tip I au manifestări extrapancreatice şi sunt adesea clasificaţi ca având boală legată de IgG4. De remarcat, pancreatita autoimună de tip I se prezintă cel mai frecvent cu obstrucţie biliară distală şi icter, mimând malignitatea periampulară. Pancreatita acută este o manifestare mai puţin frecventă. Pancreatita autoimună de tip II este mai frecventă în afara Statelor Unite şi nu pare să fie mediată de IgG4. Constatările histopatologice patognomonice în această boală sunt leziuni granulocito-epiteliale cu infiltrare neutrofilă. Pancreatita autoimună de tip II se prezintă mai des cu pancreatită acută în comparaţie cu boala de tip I.

În aproximativ 15-25% din cazurile de pancreatită acută, nu poate fi identificat niciun factor etiologic. Pancreatita acută recurentă idiopatică este observată la pacienţii cu mai mult de un atac de pancreatită acută atunci când cauza de bază eluda depistarea în ciuda unei căutări amănunţite.

Patologie

Simptomele, semnele, constatările de laborator şi complicaţiile pancreatitei acute pot fi explicate pe baza leziunilor patologice ale conductelor, acinilor şi insuliţelor pancreasului. Cu toate acestea, atât gradul de deteriorare, cât şi consecinţele clinice sunt destul de variabile.

Când afectarea este limitată în amploare, caracteristicile patologice constau în umflarea uşoară până la marcată a glandelor, în special în acini, şi infiltrarea uşoară până la marcată cu neutrofile polimorfonucleare. Cu toate acestea, afectarea ţesuturilor este de obicei doar minimă până la moderată şi nu există hemoragie. În unele cazuri, supuraţia poate fi găsită împreună cu edem, iar acest lucru poate duce la necroză tisulară şi formarea abcesului. În cazurile severe, apare necroza masivă şi lichefierea pancreasului, predispunând la formarea abcesului pancreatic. Pot să apară necroză şi perturbare vasculară, ducând la hemoragie peripancreatică. În timp ce hemoragia microvasculară care implică ţesutul peripancreatic este frecventă în cazurile severe de pancreatită acută, sângerarea semnificativă din eroziunea vaselor mari este o entitate clinică rară şi este mai des întâlnită în pancreatita cronică.

Cazurile severe de pancreatită pot fi asociate cu formarea ascitei, care este probabil o combinaţie de lichid seros excretat de suprafaţa peritoneală inflamată, grăsime peripancreatică lichefiată, sânge din ţesuturile peripancreatice şi resturi pancreatice necrotice. În cazuri rare asociate cu perturbarea ductală a pancreasului, ascita poate conţine secreţii pancreatice sincere bogate în amilază şi alte enzime pancreatice. Documentarea lichidului peritoneal bogat în amilază stabileşte diagnosticul aşa-numitei ascite pancreatice. În cazurile de pancreatită acută severă, suprafeţele peritoneale au un aspect caracteristic la explorarea chirurgicală sau la autopsie; necroza grăsimilor, sau saponificarea, poate apărea în şi în jurul pancreasului, epiploonului şi mezenterului, apărând ca focare albe calcaroase care se pot calcifi ulterior.

Studiile histologice ale ţesutului pancreatic obţinute de la pacienţii cu primele crize de pancreatită alcoolică acută care au suferit o intervenţie chirurgicală pentru complicaţii au constatat că pancreatita acută (necroză pancreatică, steatonecroză, infiltraţie de celule inflamatorii) se dezvoltă uneori într-o glandă deja afectată de pancreatită cronică (perilobulă, fibroza parchilobulară şi intrafiloculară). lobuli reziduali, canalele interlobulare şi intralobulare dilatate căptuşite cu epiteliu cuboidal sau aplatizat şi dopuri proteice în canalele dilatate). S-a presupus că, dacă pancreatita alcoolică acută se dezvoltă într-un pancreas deja afectat de pancreatită cronică, aceasta este rezultatul obstrucţiei canalelor de către dopuri proteice, o leziune precoce a pancreatitei cronice.

Patogeneza

Patogenia pancreatitei acute rămâne doar parţial înţeleasă. Teoria centrală a acestei boli s-a concentrat mult timp pe activarea aberantă a tripsinogenului şi a altor enzime din acinii pancreatici, provocând autodigestia şi un răspuns inflamator sistemic profund. Dovezi recente sugerează că apar alte evenimente paralele cu activarea tripsinogenului, cum ar fi activarea factorului nuclear kappa-amplificator de lanţ uşor al celulelor B activate (NFkB), un complex proteic care controlează transcripţia ADN-ului, care poate induce pancreatită acută în modelele experimentale (Figura 15-3). Cu toate acestea, studii elegante au confirmat că expresia tripsinei active în acinii pancreatici este în sine suficientă pentru a induce moartea celulelor şi inflamaţia în pancreatita acută. Astfel, rolul in vivo al mecanismelor alternative de autodigestie pancreatică rămâne neclar.

FIGURA 15-3 Această schemă prezintă căile paralele de semnalizare celulară care produc patologic

efecte, presupuse a fi tripsinogen şi activarea NFkB, ducând la pancreatită. În partea de jos, ceruleina (un analog CCK) se leagă de receptorul său, receptorul colecistochininei subtip A (CCKa) şi duce, prin intermediul subtipului G-proteinei q (Gq) şi fosfolipazei C (PLC), la generarea de inozitol-3 fosfat (IP3) din fosfoinozitol 4-fosfat (PIP2) şi diacil-glicerol (PIP2) şi diacyl-the-generation of (PIP2). În stânga, IP3 îşi deschide receptorii membranei reticulului endoplasmatic (ER), receptori implicaţi în semnalizarea fiziologică a calciului. Calciul astfel eliberat conduce caeruleina la efecte patologice care induc pancreatita. În dreapta, DAG stimulează eliberarea a două forme de protein kinaza C (PKC), care, la rândul său, duce la generarea proteinei kinazei D subtip 1 (PKD1) şi efectele patologice care induc pancreatita. (Redesenat, cu permisiunea, din Sah RP et al. Molecular mechanisms of pancreatic injury. Curr Opin Gastroenterol. 2011 Sept; 27(5):448.)

Activarea tripsinogenului este asociată cu un influx citosolic susţinut de calciu (Ca2+) mediat de canalele de calciu din membrana plasmatică, precum şi de receptorii de calciu din reticulul endoplasmatic. Calcineurina este o ţintă probabilă în aval a nivelurilor intracelulare crescute de Ca2+, mediand o parte din leziunile observate în pancreatita acută prin activarea celulelor T.

Tripsinogenul este probabil activat în compartimentele intracelulare legate de membrană care prezintă autofagie dereglată în contextul pancreatitei acute. În timp ce catepsina B din lizozomi s-a dovedit că activează tripsinogenul, acest lucru se întâmplă probabil numai în anumite condiţii patologice, cum ar fi un pH intracelular scăzut. Mecanismul de perturbare a pH-ului în celulele acinare se datorează probabil unei alterări a mecanismelor de semnalizare celulară şi o inhibare a secreţiei de bicarbonat acinar. Mai mult, deşi catepsina L (o izoformă alternativă a catepsinei B) degradează în mod normal tripsina într-un mecanism important de protecţie celulară, s-a demonstrat că o perturbare a mediului

intracelular contribuie la un dezechilibru al activităţii catepsinei B în raport cu activitatea catepsinei L.

Patogenia pancreatitei alcoolice poate fi unică şi poate implica interacţiunea dezordonată agonist-receptor pe membrana celulelor acinare pancreatice. Conform acestei teorii, alcoolul creşte activarea enzimelor digestive intrapancreatice, fie prin sensibilizarea celulelor acinare la stimuli patologici, fie prin stimularea eliberării colecistokininei secretagog (CCK) din celulele duodenale. Hiperstimularea celulelor acinare pancreatice şi a receptorilor lor muscarinici imită mecanismul pancreatitei acute cauzate de înţepăturile de scorpion, otrăvirea cu insecticid care conţine anti-acetilcolinesteraze sau administrarea de doze supramaximale de secretagogi precum acetilcolina şi CCK. Activarea receptorului CCK poate iniţia diferite modele de activare a zimogenului în celulele acinare pancreatice, iar gradul de activare este îmbunătăţit de un set distinct de alcooli cu lanţ scurt. În prezent, este în curs de investigare dacă etanolul sau alţi alcooli mediază aceste efecte prin interferarea cu căile de semnalizare a celulelor acinare sau prin afectarea fluidităţii membranei celulelor acinare.

Modificările patologice rezultă din acţiunea tripsinei activate şi a altor enzime pancreatice asupra pancreasului şi a ţesuturilor înconjurătoare. Tripsina activată activează, la rândul său, proenzimele chimotripsinei, elastazei şi fosfolipazei A2, iar acele enzime provoacă leziuni în mai multe moduri (Figura 15-4). De exemplu, activarea chimotripsinei duce la edem şi leziuni vasculare. În mod similar, elastaza, odată activată din proelastază, digeră elastina din pereţii vaselor de sânge şi provoacă leziuni vasculare şi hemoragie; deteriorarea vaselor de sânge peripancreatice poate duce la pancreatită hemoragică. Fosfolipaza A2 desparte un acid gras de lecitină, formând lisolecitină, care este citotoxică pentru eritrocite şi dăunează membranelor celulare. Formarea lisolecitinei din lecitina din bilă poate contribui la perturbarea pancreasului şi la necroza grăsimii din jur. Fosfolipaza A2 eliberează, de asemenea, acidul arahidonic, care este apoi transformat în prostaglandine, leucotriene şi alţi mediatori ai inflamaţiei, contribuind la necroza de coagulare. Lipaza pancreatică, eliberată ca rezultat direct al lezării celulelor acinare pancreatice, acţionează enzimatic asupra ţesutului adipos din jur, provocând necroza grăsimii peripancreatice caracteristică observată în pancreatita acută severă (vezi Figura 15-4).

FIGURA 15—4 Patogeneza ipotetică a pancreatitei acute. (Redesenat, cu permisiune, de la Marshall JB. acute pancreatitis: A review with an accent on new developments. Arch Intern Med. 1993;153:1188. Copyright © 1993 American Medical Association. Toate drepturile rezervate.)

În plus, tripsina şi chimotripsina activează kininele, complementul, factorii de coagulare şi plasmina, ducând la edem, inflamaţie, tromboză şi hemoragie în glande. De exemplu, activarea tripsinei a sistemului kalikreină-chinină duce la eliberarea bradikininei şi

kalidinei, provocând vasodilataţie, permeabilitate vasculară crescută, edem şi inflamaţie (vezi Figura 15-4), toate contribuind la sindromul de răspuns inflamator sistemic caracteristic pancreatitei acute. Fosfolipazele circulante interferează cu funcţia normală a surfactantului pulmonar, contribuind la dezvoltarea unui sindrom de detresă respiratorie a adultului la unii pacienţi cu pancreatită acută. Nivelurile crescute ale lipazei serice sunt uneori asociate cu necroza grăsimilor în afara abdomenului.

Modelele experimentale de pancreatită acută sugerează că activarea NFkB are loc în paralel cu activarea tripsinogenului. Un influx patologic de Ca2+ pare să joace un rol în activarea NFkB şi poate fi un activator comun al ambelor căi paralele de leziuni pancreatice. Mai mult, ca efector în aval al acţiunii CCK, izoformele protein kinazei C par să joace un rol în activarea NFkB, în concordanţă cu activarea paralelă a căilor zimogenului şi NFkB.

În cele din urmă, în timpul pancreatitei acute, atât familiile CC cât şi CXC de citokine sunt implicate în patogeneza răspunsului inflamator local şi sistemic. Citokinele şi alţi mediatori inflamatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), interleukinele (în special IL-1, IL-6 şi IL-8), factorul de activare a trombocitelor (PAF) şi endotoxina, sunt eliberate rapid şi previzibil din celulele inflamatorii. Această eliberare pare să fie ca răspuns la prezenţa enzimelor digestive active, independent de cauza de bază. Producţia de citokine în timpul pancreatitei clinice începe la scurt timp după debutul durerii şi atinge vârful 36-48 de ore mai târziu. Aceşti agenţi sunt acum consideraţi a fi mediatori principali în transformarea pancreatitei acute dintr-un proces inflamator local într-o boală sistemică (Figura 15-5). Gradul de inflamaţie indusă de TNF se corelează cu severitatea pancreatitei. Citokinele intră rapid în circulaţia sistemică din cavitatea peritoneală prin canalul toracic. În circulaţia sistemică, citokinele afectează multe sisteme ale corpului şi pot produce sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) şi sindromul de disfuncţie multiorganică tipic pancreatitei acute severe. Complicaţiile sistemice ale pancreatitei acute, cum ar fi insuficienţa respiratorie, şocul şi chiar insuficienţa organelor multisistemice, sunt însoţite de creşteri semnificative ale secreţiei monocitelor de TNF, IL-1, IL-6 şi IL-8, precum şi o reglare în creştere a numărului de receptori pentru aceste citokine pe celulele ţintă. Această descoperire sugerează că TNF, IL-1, IL-6 şi IL-8 joacă un rol central în patofiziologia acestor manifestări.

FIGURA 15-5 Mediatorii inflamatori ai pancreatitei acute includ interleukina-lB (IL-1) şi factorul de necroză tumorală (TNF). După cum este descris, aceste două citokine pot induce alţi mediatori inflamatori, cum ar fi IL-2, IL-6, IL-8 şi IL-10; oxid nitric (NO); factor de activare a trombocitelor (PAF); şi interferon (INF)-a şi INF-y, producând în acelaşi timp un efect nociv direct asupra pancreasului însuşi. Fiecare dintre mediatorii prezentaţi joacă un rol în dezvoltarea manifestărilor sistemice ale pancreatitei acute. (ARDS, sindromul de detresă respiratorie acută; ATN, necroză tubulară acută.) (Redesenat, cu permisiunea, din Norman J. Rolul citokinelor în patogeneza pancreatitei acute. Am J Surg. 1998;175:76. Copyright © Elsevier.)

Studiile sugerează, de asemenea, că substanţa P care acţionează prin receptorii neurokininei-1 (NK-1), PAF şi chemokinele care interacţionează cu receptorii CCR1 joacă roluri proinflamatorii importante în determinarea severităţii pancreatitei acute. În special, substanţa P şi NK-1 sunt implicate în mediarea leziunii pulmonare acute. Substanţa P, o neuropeptidă eliberată de terminaţiile nervoase aferente senzoriale, se leagă de receptorul NK-1 de pe suprafaţa celulelor efectoare şi creşte permeabilitatea endoteliului vascular. Cantitatea de substanţă P din pancreas creşte în timpul episoadelor de pancreatită acută, iar expresia celulelor acinare a receptorilor NK-1 este puternic reglată. Substanţa P pare a fi un mediator proinflamator puternic atât al pancreatitei, cât şi al leziunii pulmonare asociate. De asemenea, PAF pare să joace un rol important în dezvoltarea pancreatitei şi a leziunilor pulmonare asociate. Chemokinele sunt citokine chemoatractante implicate în activarea şi traficul diferitelor celule inflamatorii. Chemokinele care acţionează prin intermediul receptorului de chemokine CCR1 par să aibă un rol în determinarea severităţii leziunii pulmonare asociate pancreatitei, dar nu au niciun efect asupra severităţii pancreatitei în sine. Pe de altă parte, factorul complement 5a (C5a) pare să acţioneze ca un agent antiinflamator în timpul dezvoltării pancreatitei.

Diferiţi factori joacă roluri active ca agenţi proinflamatori sau antiinflamatori în pancreatita acută. Medicamentele sau alte intervenţii pentru a contracara agenţii proinflamatori (de exemplu, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, PAF) sau pentru a-i stimula pe cei care sunt antiinflamatori (de exemplu, IL-10) se pot dovedi în cele din urmă utile în tratarea pacienţilor cu pancreatită clinică pentru a preveni leziunile severe ale pancreasului şi pentru a preveni manifestările sistemice asociate, cum ar fi leziunile pulmonare.

Manifestări clinice

Pancreatita acută se poate prezenta într-o manieră foarte variabilă, severitatea inflamaţiei şi morbiditatea asociată diferă semnificativ între pacienţi. Aproximativ 85% dintre pacienţi se confruntă cu o boală uşoară, autolimitată, de 2-3 zile, fără sechele semnificative, dar restul poate dezvolta pancreatită acută severă, o boală care pune viaţa în pericol, definită prin prezenţa unei insuficienţe de organ asociate (care afectează de obicei sistemul pulmonar, cardiovascular şi/sau renal). Pancreatita acută poate recidiva, în funcţie în primul rând de cauza acesteia. Cu atacuri repetate, glanda poate deveni în cele din urmă deteriorată definitiv, ducând la pancreatită cronică sau, uneori, insuficienţă pancreatică (vezi mai jos). Distincţia dintre pancreatita acută şi o exacerbare acută a pancreatitei cronice este determinată de istoricul clinic şi de constatările caracteristice ale pancreatitei cronice pe imagistică. Pancreatita acută şi cronică au paradigme de management considerabil diferite, aşa că această distincţie este importantă.

Criteriile de consens recente necesită două dintre următoarele trei criterii pentru diagnosticul de pancreatită acută: durere abdominală, creşterea amilazei sau lipazei serice (>3 ori limita superioară a normalului) şi constatări caracteristice la tomografia computerizată (CT) (sau imagistica prin rezonanţă magnetică [RMN] sau ecografie). În

practică, primele două elemente sunt adesea prezente şi suficiente pentru a face diagnosticul clinic. Cu toate acestea, imagistica în secţiune transversală (de exemplu, CT cu contrast) poate fi utilă în pancreatita acută severă pentru a evalua amploarea necrozei pancreatice asociate şi a altor complicaţii asociate ale bolii (Figura 15-6).

FIGURA 15-6 Pancreatita acută pe CT. Constatările includ mărirea şi edemul pancreasului plus modificări inflamatorii peripancreatice şi colecţii de lichid (săgeată). (Folosat, cu permisiunea, de la Henry I. Goldberg.)

Semne şi simptome la prezentare

Durerea abdominală este aproape universală şi o prezentare caracteristică a pancreatitei acute. În cazuri rare, pacienţii se pot prezenta cu inflamaţie pancreatică oculta evidentă prin hiperamilazemie; de exemplu, după traumatisme pancreatice, administrare de medicamente sau alţi precipitanţi cunoscuţi. Cu toate acestea, este puţin probabil ca astfel de prezentări să fie asociate cu pancreatită semnificativă clinic.

Durerea pancreatitei acute este caracteristică, adesea descrisă ca o durere intensă, profundă, arzătoare, care iradiază spre spate. Inflamaţia peritoneală Frank poate duce la confuzie diagnostică cu alte urgenţe chirurgicale mai imediate, cum ar fi un ulcer peptic perforat, apendicita sau diverticulita.

Se crede că durerea din pancreatita acută derivă parţial din întinderea capsulei pancreatice prin dilatarea ductulelor şi edem parenchmatos, exudat inflamator, proteine şi lipide digerate şi hemoragie. În plus, aceste materiale se pot infiltra din parenchim în retroperitoneu şi sacul mic, unde irită terminaţiile nervoase senzitive retroperitoneale şi peritoneale şi produc dureri intense de spate şi flanc. Pot urma constatările clinice ale peritonitei generalizate.

Întinderea capsulei pancreatice poate produce, de asemenea, greaţă şi vărsături. Creşterea durerii abdominale, iritaţia peritoneală şi dezechilibrul electrolitic (în special hipopotasemie) pot provoca un ileus paralitic cu distensie abdominală marcată. Dacă motilitatea gastrică este inhibată şi sfincterul gastroesofagian este relaxat, pot apărea vomă. Atât intestinul subţire, cât şi cel gros se dilată adesea în timpul unui atac acut. Uneori doar un segment localizat al intestinului se dilată. De exemplu, poate exista dilatarea localizată a unui segment de jejun care se află deasupra pancreasului. În astfel de cazuri, o peliculă simplă cu raze X a abdomenului arată îngroşarea valvulelor connivente şi nivelul fluidului aerian („bucla santinelă"). În alte cazuri, poate exista dilatarea segmentară a unei porţiuni a colonului transvers supraiacent. Filmul cu raze X arată o zonă bine delimitată de dilatare a colonului şi edem localizat („semnul de tăiere a colonului").

Aproape două treimi dintre pacienţii cu pancreatită acută dezvoltă febră. Mecanismul patofiziologic responsabil pentru febră implică leziuni tisulare extinse, inflamaţie şi necroză şi eliberarea pirogenilor endogeni, în principal IL-1, din leucocitele polimorfonucleare în circulaţie. În majoritatea cazurilor de pancreatită acută, febra nu indică o infecţie bacteriană. Totuşi, febra persistentă dincolo de a patra sau a cincea zi de boală – sau creşterea temperaturii la 40°C sau mai mult – poate semnifica dezvoltarea unor complicaţii infecţioase, cum ar fi colecţiile de lichid peripancreatic infectate, necroza pancreatică infectată sau colangita ascendentă.

Constatarea cardinală de laborator în pancreatita acută este o creştere a amilazei serice, adesea de până la 10 până la 20 de ori. Creşterea amilazei serice apare aproape imediat (în câteva ore), dar de obicei revine la normal în 48-72 de ore, chiar dacă simptomele continuă. Sensibilitatea amilazei serice în pancreatita acută este estimată la 70-95%, ceea ce înseamnă că 5-30% dintre pacienţii cu pancreatită acută au valori normale sau minim crescute ale amilazei serice. Specificitatea testului este considerabil mai mică. Pacienţii cu creşteri marcate (de peste 3 ori) ale amilazei serice au de obicei pancreatită acută. Pacienţii cu creşteri mai mici ale amilazei serice au adesea una dintr-o varietate de alte afecţiuni.

Concentraţia serică de amilază reflectă starea de echilibru dintre ratele de intrare şi eliminarea amilazei din sânge. Hiperamilazemia poate rezulta fie dintr-o rată crescută de intrare, fie dintr-o rată scăzută a clearance-ului metabolic al amilazei în circulaţie. Pancreasul şi glandele salivare au concentraţii mult mai mari de amilază decât orice alt organ şi probabil contribuie cu aproape toată activitatea amilazei serice la persoanele sănătoase. Amilaza de origine pancreatică poate fi acum distinsă de cea de origine salivară printr-o varietate de tehnici. Hiperamilazemia pancreatică rezultă din leziuni ale pancreasului, variind de la minore (canularea ductului pancreatic) până la severe (pancreatită). În plus, leziunile peretelui intestinal (infarct sau perforaţie) provoacă hiperamilazemie pancreatică ca urmare a absorbţiei îmbunătăţite a amilazei din lumenul intestinal. Hiperamilazemia salivară se observă în bolile glandelor salivare, cum ar fi parotita oreionului, dar şi (în mod inexplicabil) într-o serie de afecţiuni neînrudite, cum ar fi alcoolismul cronic, stările postoperatorii (în special după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian), acidoza lactică, anorexia nervoasă sau bulimia nervoasă şi anumite afecţiuni maligne. Hiperamilazemia poate rezulta şi din scăderea clearance-ului metabolic al amilazei cauzată de insuficienţă renală sau macroamilazemie, o afecţiune în care complexele de amilaze cu greutate moleculară anormal de mare sunt legate de imunoglobulinele anormale din ser.

Determinarea nivelului lipazei serice este adesea utilă pentru diagnostic. În pancreatita acută, nivelul seric al lipazei este crescut, de obicei la aproximativ 72 de ore de la debutul simptomelor. Măsurarea lipazei serice poate fi un test de diagnostic mai bun decât amilaza serică, deoarece este la fel de uşor de efectuat, poate fi mai sensibilă (85% faţă de 79% sensibilitate), este mai specific pentru pancreatita acută şi scade la normal mai lent.

Complicaţiile precoce ale pancreatitei acute

În pancreatita acută severă poate apărea şocul ca urmare a mai multor factori interdependenţi. Hipovolemia rezultă dintr-o exudaţie masivă de plasmă şi hemoragie în spaţiul retroperitoneal şi din acumularea de lichid în intestin ca urmare a ileusului. Hipotensiunea arterială şi şocul pot rezulta şi din eliberarea de kinine în circulaţia generală. De exemplu, activarea în timpul inflamaţiei acute a enzimei proteolitice kalikreină are ca rezultat vasodilataţie periferică prin eliberarea peptidelor vasoactive, bradikinină şi kalidină. Această vasodilataţie determină creşterea frecvenţei pulsului şi scăderea tensiunii arteriale. Citokinele precum PAF, un vasodilatator foarte puternic şi un activator de leucocite, au fost implicate în dezvoltarea şocului şi a altor manifestări ale SIRS. Volumul intravascular contractat combinat cu hipotensiunea arterială poate duce la ischemie miocardică şi cerebrală, insuficienţă respiratorie, acidoză metabolică şi scăderea debitului urinar sau insuficienţă renală ca urmare a necrozei tubulare acute.

Eliberarea şi exprimarea factorului tisular în timpul proteolizei pot activa cascada de coagulare a plasmei şi pot duce la coagularea intravasculară diseminată (DIC). În alte cazuri, se crede că hipercoagulabilitatea sângelui se datorează concentraţiilor crescute ale mai multor factori de coagulare, inclusiv factorul VIII, fibrinogenul şi poate factorul V. Pacienţii afectaţi clinic pot prezenta decolorare hemoragică (purpură) în ţesuturile subcutanate din jurul ombilicului (semnul Cullen) sau în flancuri (semnul Grey Turner). Venele splenice şi porle se află în imediata apropiere a pancreasului şi astfel pot fi implicate în procesul inflamator. Tromboza venei splenice apare la aproximativ 11% şi tromboza venei portă la aproximativ 2% dintre pacienţi. Majoritatea trombilor sunt asimptomatici, dar pot fi asociate cu dezvoltarea hipertensiunii venoase şi formarea varicelor în timp.

Complicaţiile pulmonare sunt o manifestare de temut a pancreatitei acute severe şi apar la 15-50% dintre pacienţi. Severitatea complicaţiilor pulmonare poate varia de la hipoxie uşoară până la insuficienţă respiratorie (sindrom de detresă respiratorie acută [ARDS]). Se estimează că 50% din decesele precoce la pacienţii cu pancreatită acută severă sunt asociate cu insuficienţă respiratorie din cauza leziunii pulmonare acute profunde. Fiziopatologia acestei leziuni pulmonare acute pare să implice o creştere a permeabilităţii membranei alveolo-capilare. Distrugerea celulelor endoteliale în capilarele alveolare poate fi mediată de enzimele pancreatice activate circulante, inclusiv elastaza şi fosfolipaza A2. Surfactantul pulmonar, o altă barieră alveolară importantă, pare a fi distrus de fosfolipaza A2. Leziunile pulmonare suplimentare pare să fie mediate de leucocite inflamatorii sechestrate în alveole şi ţesuturi interstiţiale, cu eliberarea ulterioară de citokine şi chemokine proinflamatorii care conduc la distrugerea ulterioară a ţesuturilor. Nivelurile serice crescute de IL-6 au fost asociate cu severitatea leziunii pulmonare în pancreatita acută, un efect mediat de activarea NFkB în celulele acinare pancreatice. IL-6 şi alte căi de semnalizare inflamatorie se pot dovedi a fi ţinte terapeutice adecvate în pancreatita acută severă, deşi până în prezent nu s-au găsit agenţi terapeutici eficienţi în studiile clinice.

Pancreatita acută poate fi însoțită de un mic revărsat pleural (de obicei pe partea stângă). Revărsatul poate fi reactiv și, prin urmare, secundar unui efect direct al pancreasului inflamat și umflat asupra pleurei care se află în apropierea diafragmului (de obicei transudativ). Alternativ, în cazurile de pancreatită acută severă, un revărsat se poate datora urmăririi lichidului exudativ din patul pancreatic retroperitoneal în cavitatea pleurală prin defecte ale diafragmei. În mod caracteristic, lichidul pleural în această din urmă circumstanţă este un exudat cu niveluri ridicate de proteine, lactat dehidrogenază și amilază. Revărsatul poate contribui la atelectazia segmentară a lobilor inferiori, ducând la nepotrivirea ventilației perfuziei și hipoxie.

Având în vedere prezentările proteice ale pancreatitei acute, a existat confuzie în ceea ce privește clasificarea pancreatitei acute și complicațiile asociate acesteia. Ghidurile recente de consens au furnizat criterii precise pentru a ajuta la diagnosticarea, tratamentul și prognosticul acestuia. Revizuirea din 2012 a clasificării Atlanta reprezintă cele mai recente definiții standardizate pentru caracterizarea pancreatitei acute.

Pancreatita acută este recunoscută a exista în două forme primare: pancreatita edematoasă interstițială și pancreatita necrozantă.

Pancreatita acută edematoasă interstițială se caracterizează printr-o mărire a parenchimului pancreatic cu lichid peripancreatic asociat, dar cu o intensificare uniformă a parenchimului pancreatic pe CT cu contrast. Această formă a bolii este de obicei mai puțin severă din punct de vedere clinic, simptomele se rezolvă în mod obișnuit în decurs de o săptămână de la prezentare.

Pancreatita necrozantă (necroza țesuturilor pancreatice și peripancreatice) apare la aproximativ 5-10% dintre pacienți. În timp ce gradul de necroză pancreatică este adesea detectat prin lipsa unei creșteri uniforme a parenchimatoasei CT cu contrast, acest proces evoluează de obicei în primele 1-2 săptămâni de boală, făcând astfel imagistica precoce nesigură în prezicerea severității bolii. Istoricul natural al pacienților cu pancreatită necrozantă variază în funcție de faptul dacă necroza pancreatică/peripancreatică rămâne solidă sau se lichefiază, se infectează, persistă sau se rezolvă.

Necroza pancreatică infectată este o complicație tardivă a pancreatitei necrozante. Apar rar în prima săptămână de boală, procedurile de diagnosticare a acestei complicații ar trebui rezervate pentru mai târziu în cursul clinic al pacientului. Necroza pancreatică infectată trebuie suspectată atunci când există colaps clinic progresiv cu șoc și insuficiență de organ terminal sau eșec de ameliorare după stabilizarea inițială. Necroza pancreatică infectată este sugerată de prezența necrozei pancreatice sau peripancreatice cu gaz extraluminal pe CT cu substanță de contrast. Cu toate acestea, este important să se documenteze necroza pancreatică infectată prin aspirație cu ac fin ghidată de imagine (percutanată sau endoscopică) și culturile ulterioare prin aspirare pozitivă deoarece majoritatea necrozei pancreatice este de fapt sterilă. Necroza pancreatică infectată este o complicație foarte gravă a

pancreatitei acute severe, cu o rată a mortalităţii de 25-50%. În consecinţă, necesită debridarea precoce a pancreasului.

Complicaţiile precoce ale pancreatitei acute includ atât probleme sistemice, cât şi probleme locale. Complicaţiile sistemice includ prezenţa insuficienţei de organ, care defineşte pancreatita acută severă. Insuficienţa de organ poate fi tranzitorie (rezolvarea în 48 de ore) sau persistentă (afectând prognosticul). Complicaţiile locale precoce ale pancreatitei acute sunt definite prin prezenţa lor în primele 4 săptămâni de la debutul bolii. Colecţiile acute de lichid peripancreatic se dezvoltă în faza incipientă a pancreatitei acute şi pot apărea în absenţa necrozei pancreatice. Pe CT cu contrast, aceste colecţii au adesea un perete sau o limită prost definite. Aceste colecţii de fluide sunt sterile şi de obicei se rezolvă fără intervenţie. Colecţiile necrotice acute apar în pancreatita necrozantă şi

apar pe CT cu contrast ca colecţii eterogene cu cantităţi variabile de resturi lichide şi solide. Studiile imagistice secvenţiale pot fi necesare pentru a defini evoluţia acestor leziuni. Ei pot comunica în mod variabil cu ductul pancreatic atunci când necroza este asociată cu perturbarea ductului şi pot deveni secundar infectaţi.

Complicaţiile tardive ale pancreatitei acute

Complicaţiile tardive ale pancreatitei acute pot fi împărţite în mod similar în efecte sistemice şi locale. Complicaţiile sistemice includ insuficienţa persistentă de organ şi necesitatea terapiei intensive prelungite, factori care prevestesc un prognostic prost. Complicaţiile locale sunt definite prin prezenţa lor peste 4 săptămâni de la debutul bolii şi sunt caracterizate de obicei prin imagistică serială care documentează evoluţia lor.

Pseudochisturile pancreatice sunt cavităţi fără epiteliu care conţin plasmă, sânge, puroi şi suc pancreatic. Ele sunt produsul ţesuturilor inflamatorii fibroase sau de granulaţie care formează pereţii unei colecţii de lichid peripancreatic. Prin definiţie, pseudochisturile se deosebesc de colecţiile acute de lichid peripancreatic prin persistenţa lor mai mult de 4 săptămâni după un episod de pancreatită acută. Pseudochisturile apar în general după recuperarea din atacul acut şi sunt rezultatul atât al distrugerii parenchimului, cât şi al obstrucţiei sau perturbării ductului. Unii acini continuă să secrete suc pancreatic, dar deoarece sucul nu se poate scurge normal, se adună într-o zonă de ţesut necrotic, formând pseudochistul prost definit (Figura 15-7). Pe măsură ce se secretă mai mult suc, chistul poate creşte şi poate comprima structurile din apropiere, cum ar fi vena portă (producând hipertensiune portală), ductul biliar comun (producând icter sau colangită) sau intestinul (producând evacuarea gastrică sau obstrucţie intestinală). Pseudochisturile pancreatice se disting prin lipsa lor de resturi solide, apărând ca cavităţi omogene, pline de lichid, la studiile imagistice.

FIGURA 15-7 Pseudochist pancreatic pe CT. (Reprodus, cu permisiune, din Way LW, ed.

Diagnostic și tratament chirurgical curent, ed. a 10-a. Publicat inițial de Appleton & Lange. Copyright © 1994 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Majoritatea pseudochisturilor pancreatice se rezolvă spontan și nu este necesară nicio intervenție specifică atunci când sunt asimptomatice. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală, endoscopică sau percutanată includ simptome persistente sau complicații asociate (obstrucția intestinului sau a căilor biliare, hemoragie, infecție secundară). Opțiunile de tratament pentru pseudochisturi includ drenajul extern fie prin tehnici chirurgicale sau percutanate, fie drenajul intern către tractul gastro-intestinal prin mijloace chirurgicale sau endoscopice. Un pseudochist pancreatic infectat este de obicei denumit abces pancreatic. Ca atare, este de obicei limitat la un chist solitar și apare târziu în cursul bolii. Un abces pancreatic poate fi adesea tratat cu succes. Drenajul percutan este principalul suport al terapiei, drenajul chirurgical sau endoscopic fiind rezervat cazurilor refractare.

Necroza pancreatică cu pereți este o colecție matură, încapsulată de resturi, cu o coajă inflamatorie bine definită, care apare după 4 săptămâni de la debutul pancreatitei necrozante. Uneori, necroza cu pereți poate fi dificil de distins de un pseudochist pancreatic, iar CT cu contrast poate subestima cantitatea de resturi solide prezente în necroza cu pereți. RMN și/sau ecografie endoscopică (EUS) pot distinge mai fiabil între aceste două entități și pot ajuta la definirea strategiilor de tratament. La pacienții cu simptome persistente, cu eșec de ameliorare clinică sau cu infecție secundară, poate fi necesară intervenția pentru necroza cu pereți. Poate fi luată în considerare necrosectomia chirurgicală, care poate fi efectuată prin tehnici deschise sau minim invazive, sau necrosectomia transgastrică endoscopică.

Ascita pancreatică apare atunci când se dezvoltă o legătură directă între canalul pancreatic și cavitatea peritoneală. Având în vedere originea sa, nu este surprinzător că lichidul ascitic seamănă cu sucul pancreatic, în mod caracteristic un exudat cu proteine ridicate și niveluri extrem de ridicate de amilază. Lăsată netratată, ascita pancreatică masivă poate duce la revărsări pleurale, necroză adipoasă subcutanată sau sindrom de compartiment abdominal. Tratamentul implică de obicei drenarea ascitei și controlul perturbării ductului pancreatic, fie prin plasarea endoscopică a stentului în canalul pancreatic, fie prin terapie chirurgicală.

Fistulele pancreatice, cauzate de perturbarea ductului pancreatic, trebuie suspectate la pacienții care dezvoltă ascită pancreatică sau revărsate pleurale. Fistulele pot fi interne, conectându-se cu spațiile pleurale sau pericardice, colonul, intestinul subțire sau tractul biliar, sau externe, drenând prin piele.

Curs & Prognoză

Majoritatea pacienților cu pancreatită acută se recuperează complet cu un management medical de susținere. Pancreasul se regenerează apoi și revine la normal, cu excepția unor

cicatrici reziduale uşoare. Diabetul zaharat nu apare aproape niciodată după un singur atac de pancreatită, dar poate apărea fie insuficienţă endocrină, fie exocrină în urma unui episod de pancreatită acută severă sau a unor episoade repetate de pancreatită acută.

Cursul iniţial al pancreatitei alcoolice se caracterizează prin exacerbări acute recurente, iar cursul ulterioară prin insuficienţă pancreatică progresivă. Cu toate acestea, printre indivizii cu pancreatită alcoolică acută recurentă, se pot distinge două grupuri în ceea ce priveşte prognosticul. Aproximativ 75% din cazuri evoluează spre pancreatită cronică avansată, de obicei cu calcifiere pancreatică şi insuficienţă pancreatică. Restul nu progresează şi nu dezvoltă dilatarea ductului pancreatic. Factorii responsabili de progresie nu au fost încă elucidaţi.

Severitatea pancreatitei acute poate fi estimată prin diferite metode: evaluare clinică, teste biochimice, lavaj peritoneal, CT şi criterii de prognostic (Tabelul 15-2).

TABELUL 15—2 Semne de prognostic advers în pancreatita acută.

Studiile au arătat că predictorii importanţi ai mortalităţii sunt (1) eşecul mai multor sisteme de organe în faza incipientă a pancreatitei acute; şi (2) necroza pancreatică asociată cu dezvoltarea ulterioară a insuficienţei multi-organe. Insuficienţa de organ poate fi definită de sistemul de scoring Marshall modificat, care include o evaluare a insuficienţei respiratorii (măsurată prin raportul PaO2/FiO2 şi nevoia de oxigen suplimentar), colaps cardiovascular (definit de tensiunea arterială sistolica, nevoia de resuscitare cu fluide şi pH-ul sângelui pe gazele arteriale) şi insuficienţa renală (definită de creatinina serică). Insuficienţa multiplă de organe este definită ca un sindrom de insuficienţă de organ progresivă, dar potenţial reversibilă, care implică două sau mai multe sisteme îndepărtate de insulta iniţială. Insuficienţa persistentă de organ peste 48 de ore de la prezentare poate fi asociată cu o mortalitate de până la 36-50%.

Îmbunătăţirile din ultimii ani în supravieţuirea pancreatitei acute severe reflectă îmbunătăţiri în medicina de îngrijire critică, precum şi evoluţia abordărilor de management bazate pe dovezi pentru pacienţii cu pancreatită. Terapiile farmacologice (de exemplu, agenţi antiinflamatori, mediatori imunitari) pentru pancreatita acută severă s-au dovedit până în prezent în mare măsură ineficiente în schimbarea rezultatelor clinice. Antibioterapie profilactică este ineficientă, dar este indicată atunci când sursele de infecţie sunt documentate sau sunt foarte suspectate (de exemplu, necroza pancreatică infectată). Nutriţia enterală precoce s-a dovedit a fi o intervenţie cheie în pancreatita acută severă, cu plasarea rapidă (în primele 72 de ore după prezentare) a unui tub nazo-jejunal şi iniţierea nutriţiei artificiale lichide enterale ca principiu cheie de management precoce. Utilizarea nutriţiei parenterale trebuie redusă la minimum şi limitată la pacienţii care nu pot obţine o nutriţie enterală adecvată. Intervenţiile endobiliare (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică [CPRE]) sunt indicate numai la pacienţii cu pancreatită acută şi cu semne de

colangită ascendentă sau obstrucţie biliară persistentă. În cele din urmă, intervenţiile chirurgicale pentru complicaţiile pancreatitei acute severe trebuie efectuate rar. Colecţiile de lichid peripancreatic acut asimptomatice, necroza pancreatică acută şi necroza pancreatică cu pereţi nu necesită intervenţie şi trebuie aspirate pentru prelevare şi cultură numai atunci când există îngrijorarea pentru infecţie. În pseudochisturile pancreatice simptomatice sau infectate sau în necroza pancreatică cu pereţi, intervenţiile chirurgicale sau endoscopice trebuie amânate la pacienţii stabili până la cel puţin 4 săptămâni după prezentare pentru a permite dezvoltarea unui perete matur în jurul colecţiei focale.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt simptomele şi semnele prezente ale pancreatitei acute?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale pancreatitei acute?

Ce medicamente sunt asociate frecvent cu pancreatita?

Care este mecanismul patofiziologic prin care apare pancreatita hemoragică?

Care sunt complicaţiile pancreatitei severe?

Care sunt mecanismele fiziopatologice prin care apare fiecare dintre complicaţiile pancreatitei severe?

PANCREATITA CRONICA

Prezentări clinice

Pancreatita cronică este o afecţiune recidivante care provoacă dureri abdominale severe, insuficienţă pancreatică exocrină şi endocrină, anomalii severe ale ductului şi calcificări pancreatice. Prevalenţa tulburării este de aproximativ 30 de cazuri la 100.000 de persoane, iar incidenţa anuală variază de la 3,5 la 10 cazuri la 100.000. În pancreatita cronică, parenchimul este inflamat cronic, ducând la distrugerea progresivă a acinilor, stenoza şi dilatarea ductulelor şi fibroza glandei. În cele din urmă, funcţia exocrină a glandei devine afectată (vezi Insuficienţa pancreatică mai târziu) şi, în cazuri severe, o pierdere a funcţiei endocrine de asemenea (Capitolul 18).

Etiologie

Se credea cândva că pancreatita cronică a rezultat pur şi simplu din atacuri recurente de pancreatită acută. Cu toate acestea, există unele dovezi că pancreatita acută şi cronică sunt entităţi patogenetice distincte. Pacienţii care dezvoltă pancreatită acută sunt în medie cu 13 ani mai în vârstă decât cei cu debut de pancreatită cronică calcifiată. În plus, cele două boli au fost legate de cauze diferite. În fine, în pancreatita acută, pancreasul este normal înainte de atac, iar modificările patologice sunt complet reversibile dacă pacientul supravieţuieşte, în timp ce în pancreatita cronică glanda este anormală înainte de atac şi modificările patologice nu sunt reversibile.

Cauza majoră a pancreatitei cronice este alcoolismul cronic, care reprezintă aproximativ 70-80% din cazuri. Restul se datorează diverselor cauze enumerate în Tabelul 15-3. În 1788, Cawley a raportat pentru prima dată asocierea alcoolismului cu pancreatita cronică. El a descris un „tânăr care trăieşte liber" cu diabet şi emaciare. La autopsie, pancreasul lui era „plin de pietre". Pacienţii cu pancreatită cronică rezultată din abuzul de alcool au, de obicei, un istoric lung (6-12 ani) de consum intens de alcool (150-175 g/zi) înainte de debutul bolii. La persoanele cu alcoolism, deficienţele de zinc şi seleniu pot inhiba stingerea radicalilor liberi de oxigen.

TABELUL 15—3 Cauzele pancreatitei cronice.

Abuzul de alcool

Obstrucţia canalului (de exemplu, calculi biliari)

Diviziunea pancreasului 1

Tropicale (malnutriţie, toxine)

Hype rea I ce m ia (de exemplu, hiperparatiroidism)

Hiperlipidemie

Droguri

traume

Autoimună

Ereditar

Fibroza chistica (mucoviscidoza)

Idiopat

„O variantă anatomică care apare atunci când fuziunea normală între canalele pancreatice dorsale şi ventrale eşuează.

Dovezile epidemiologice recente identifică fumatul ca un puternic factor de risc independent pentru dezvoltarea pancreatitei cronice. În plus, expunerea la tutun pare să aibă o relaţie dependentă de doză cu incidenţa acestuia. Numărul de ţigări fumate zilnic şi durata expunerii la fumul de tutun par a fi factori de risc importanţi. În sfârşit, combinaţia dintre consumul semnificativ de alcool şi ţigări pare a fi sinergică în creşterea riscului de pancreatită cronică.

Obstrucţia pe termen lung a ductului pancreatic poate provoca şi pancreatită cronică. Obstrucţia poate fi cauzată de un neoplasm, stenoză papilară, leziuni chistice (tumori chistice sau pseudochisturi), cicatrici sau stricturi sau traumatisme. Pancreasul divisum poate provoca pancreatită cronică ca urmare a obstrucţiei la papila mai mică. Pancreatita

cronică tropicală este o formă juvenilă de pancreatită cronică nealcoolică calcificată, despre care se crede că este cauzată de deficienţe de proteine sau micronutrienţi, care pot cauza eliminarea radicalilor liberi, sau prin ingerarea unei substanţe toxice, cum ar fi cianogenii din rădăcina de manioc. Hipercalcemia cronică poate provoca pancreatită, aşa cum se observă la 10-15% dintre pacienţii cu hiperparatiroidism. Precipitarea intraductală a calciului şi stimularea secreţiei de enzime pancreatice sunt considerate a fi importante în patogeneză. În unele cazuri de pancreatită cronică cu caracteristici ale sindromului Sjogren, poate fi implicat un mecanism autoimun. Pancreatita cronică ereditară, caracterizată prin episoade recurente de durere abdominală începând din copilărie, reprezintă aproximativ 1% din cazuri. Se transmite ca o tulburare genetică autosomal dominantă cu penetranţă incompletă (~80%). Pancreatita cronică ereditară a fost, de asemenea, asociată cu mutaţii ale genei tripsinogenului cationic PRSS1 sau ale genei SPINK1/PSTI (discutate anterior). Unele cazuri se datorează fibrozei chistice (mucoviscidoză; vezi discuţia ulterioară). În unele cazuri, nu poate fi identificată nicio cauză, iar boala este denumită pancreatită cronică idiopatică.

Patologie

Din punct de vedere patologic, pancreatita cronică se caracterizează prin cicatrizare şi micşorare a pancreasului rezultată din fibroza şi atrofia acinului şi prin stenoză şi dilatare a ductului. În general, procesul implică de obicei întreaga glanda, dar în aproximativ o treime din cazuri este localizat, cel mai adesea implicând capul şi corpul glandei. Canalele şi canalele sunt adesea umplute cu secreţii inspilate sau calculi. Între 36% şi 87% dintre pacienţii cu pancreatită cronică au calculi ductali. Glanda poate fi dură ca urmare a sclerozei difuze şi a calcificării, iar biopsia poate fi necesară pentru a diferenţia pancreatita cronică de carcinomul pancreatic. Microscopic, se observă pierderea acinului, dilatarea ductilă, fibroză marcată şi un infiltrat limfocitar. Insulele Langerhans sunt de obicei bine conservate.

În stadiul incipient al pancreatitei cronice, pseudochisturile sunt prezente la aproximativ jumătate (52%) dintre pacienţi. Se observă de obicei o fibroză perilobulară accentuată focal şi un grad mai mic de fibroză intralobulară. Deşi fibroza intralobulară şi fibroza peri-lobulară a pancreasului sunt semne distinctive ale pancreatitei alcoolice, ele sunt frecvente şi la pacienţii cu dependenţă şi abuz de alcool, care nu au antecedente de pancreatită. Fibroza marcată, distorsiunile ductale şi prezenţa calculilor intraductali sunt principalele caracteristici ale pancreatitei cronice avansate. Pseudochisturile apar mai rar (36%). Limfocitele T CD4 şi CD8 sunt subseturile predominante de celule T în infiltratele inflamatorii din pancreatita cronică.

În practica clinică, trebuie făcută o distincţie importantă între pacienţii cu pancreatită cronică care au boala „canalului mare" versus boala „canalului mic". Prezenţa unui canal pancreatic principal dilatat, secundar obstrucţiei rezultate din calculi intraductali şi/sau stricturi ductale, este identificată ca boală a ductului mare şi se crede că produce simptome de durere abdominală secundară hipertensiunii ductale. Astfel de pacienţi pot fi candidaţi pentru proceduri chirurgicale de decompresie, aşa cum este descris mai jos. Pacienţii cu boală a ductului mic tind să aibă glande atrofice mici, adesea pline de calcificări, dar fără

anomalii ductale focale sau dilatare. Sindromul durerii la pacienţii cu boală a ductului mic este atribuit activităţii enzimatice locale şi distrugerii tecii perineurale, expunând axonii la citokinele eliberate de celulele inflamatorii şi provocând, în cele din urmă, fibroză perineurală.

Patogeneza

Tabelul 15-4 prezintă o clasificare a pancreatitei pe baza patogenezei, subliniind diferenţele fundamentale dintre pancreatita acută şi cea cronică. Tabelul 15-5 enumeră mecanismele patogenetice propuse pentru pancreatita cronică, subliniind diferenţele dintre patologiile ductului mare şi ductului mic şi cauzele asociate acestora.

TABELUL 15—4 Clasificarea patogenetică a pancreatitei.

Modificat, cu permisiune, de la BMJ Publishing Group Ltd. Din Sidhu SS et al. Patogeneza pancreatitei cronice. Postgrad Med J. 1995;71:67.

TABELUL 15—5 Mecanisme patogenetice propuse ale pancreatitei cronice.

Mecanisme „conducte mari”.

Reflux biliar-pancreatic

Sfincterul lui Oddi obstrucţie sau hipersecreţie

Permeabilitate ductală crescută

Mecanisme „conducte mici”.

Vâscozitate crescută sau hipersecreţie de proteine

I nc rea sed I a ctofer rl n

Scăderea litostatinei (proteina pietrelor pancreatice)

Mecanismele celulelor acinare

Metaboliţi toxici

Leziunea radicalilor liberi fără opoziţie

Hiperstimularea leucocitară

Hiperactivitate lizozomală

Hiperactivitate colinergică

Trafic anormal de proteine

Fibroza indusă de celule stelate

Secvenţa necroză-fibroză

Date de la Pitch umoni CS. Patogenia pancreatitei cronice induse de alcool: fapte, percepţii şi percepţii greşite. Strrg Clin North Am. 2001;81:379.

Ca şi în cazul pancreatitei acute, o înţelegere tot mai mare a profilurilor genetice ale pacienţilor cu pancreatită cronică şi cunoaşterea mai sofisticată a căilor de semnalizare celulară au condus la aprecierea pancreatitei cronice ca o tulburare genetică complexă. În timp ce o minoritate de pacienţi au tulburări mendeliane cu mutaţii unice care duc la pancreatită (de exemplu, pancreatită ereditară, fibroză chistică), majoritatea pacienţilor au probabil susceptibilităţi genetice care interacţionează cu expunerile mediului pentru a produce sindromul clinic. Au fost identificate cel puţin cinci gene care transmit susceptibilitatea la pancreatită, inclusiv variante ale genei tripsinogenului cationic (PRSS1), genei regulate de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice (CFTR), gena inhibitorului tripsinei secretorii pancreatice (SPINK1), gena receptorului de chimotripsinogen C (CTCASR) şi gena de detecţie a calciului (CTCASR). Dovezile sugerează că aceste gene interacţionează între ele, precum şi cu expunerile din mediu (de exemplu, alcool, tutun) în moduri eterogene. Observaţiile clinice conform cărora pancreatita cronică legată de alcool nu se corelează întotdeauna cu gradul sau durata expunerii la alcool şi că alte leziuni ale organelor terminale din cauza abuzului de alcool (de exemplu, ciroza) nu se corelează întotdeauna cu apariţia pancreatitei cronice sugerează că cofactorii genetici pot juca un rol important în boală.

Mutaţiile genei CFTR localizate pe cromozomul 7q32 sunt, fără îndoială, cele mai bine înţelese dintre sensibilităţile genetice la pancreatită. La pacienţii cu fibroză chistică cu pancreatită cronică, o mutaţie a genei CFTR determină funcţionarea inadecvată a CFTR, canalul de clorură situat pe suprafaţa luminală a celulei ductului pancreatic care este foarte implicat în secreţia de bicarbonat. Mutaţiile majore ale ambelor alele duc la pierderea funcţiei CFTR şi la incapacitatea de a hidrata mucusul, rezultând secreţii inspiciate şi obstrucţie ductală. Deoarece funcţia pancreatică poate fi menţinută cu funcţia CFTR cu doar 1% din normal, numai mutaţiile CFTR severe care produc puţine proteine funcţionale sau deloc produc pancreatită cronică şi insuficienţă pancreatică.

Pancreatita cronică pare să apară în contextul uneia dintre mai multe căi patogene. La pacienţii cu obstrucţie a canalului mare, leziunea ductală este probabil anterioară dezvoltării anomaliilor parenchimatoase pancreatice. Patogenia implică probabil presiuni crescute în ductul pancreatic, rezultând ischemie, necroză şi inflamaţie a celulelor acinare. Cu toate acestea, epiteliul ductal este păstrat. Dopurile proteice calcificate şi pietrele sunt prezente mai rar, deşi unii pacienţi cu pancreatită litogenă pot dezvolta obstrucţie ductală secundară şi boală a canalelor mari în timp. Mulţi pacienţi cu pancreatită cronică idiopatică au şi hipertensiune ductală.

Pentru pancreatita cronică litogenă, au fost postulate mai multe mecanisme patogenetice diferite. O teorie postulează hipersecreţia proteinei acinare (tripsinogen) ca eveniment iniţial (Figura 15-8A). Studiile ultrastructurale ale ţesutului pancreatic exocrin de la pacienţii cu pancreatită cronică arată semne de hipersecreţie proteică, inclusiv un diametru mai mare de celule, nuclei şi nucleoli; lungimea crescută a reticulului endoplasmatic; număr crescut de vacuole de condensare; şi scăderea numărului de granule de zimogen. Hipersecreţia de proteine are loc fără secreţie crescută de lichid sau bicarbonat de către celulele ductale. În acelaşi timp, are loc o creştere a raportului dintre hidrolazele lizozomale (catepsina B) şi hidrolazele digestive (tripsinogen), rezultând activarea tripsinogenului. Precipitarea proteinei intraductale în dopuri se crede că are loc în felul următor: litostatinele (numite anterior proteine de calcul pancreatic [PSP]) sunt peptide secretate în sucul pancreatic care inhibă în mod normal formarea dopurilor proteice şi agregarea cristalelor de carbonat de calciu pentru a forma pietre. Secreţia celulelor acinare de litostatina este afectată de alcool. În plus, atunci când este hidrolizată de tripsină şi catepsină B, este creată litostatina H2/PSP-S1. Această peptidă insolubilă polimerizează în fibrile care formează matricea dopurilor proteice. În acelaşi timp, există o hipersecreţie de calciu în sucul pancreatic. Hipersecreţia de calciu este declanşată mai întâi de stimuli neuronali (colinergici, mediaţi vagal) sau hormonali. Mai târziu, pe măsură ce lamina bazală a ductului pancreatic este erodata prin contactul cu dopurile proteice, are loc o transudare a proteinei serice şi a calciului în sucul pancreatic. Formarea unei proteine în sucul pancreatic care este groasă, vâscoasă, bogată în proteine şi suprasaturată cu carbonat de calciu duce la formarea de calculi (pietre) (Figura 15-8B). Deficienţa de litostatina este inexplicabilă, dar poate fi ereditară sau dobândită. Alcoolismul cronic şi malnutriţia sunt cauze dobândite ale deficitului de litostatina. Nivelurile scăzute ale altor factori inhibitori ai nucleării, cum ar fi inhibitorul local de tripsină şi citratul, în sucul pancreatic sporesc şi mai mult formarea de dopuri şi calculi pancreatici. Lactoferina, o proteină macromoleculară care conţine fier, este crescută în secreţiile pancreatice ale pacienţilor alcoolici cu pancreatită. Lactoferina poate produce o agregare de proteine mari acidofile, cum ar fi albumina, şi astfel poate fi parţial responsabilă pentru formarea dopurilor proteice. În mod similar, GP2, o proteină ancorată la glicozilfosfatidilinozitol, ar putea avea un rol în formarea dopului proteic. GP2 este eliberat de pe suprafaţa apicală a celulelor acinare în canalele pancreatice în concentraţii relativ mari. GP2 se agregă la un pH <7,0, iar sucul pancreatic de la pacienţii cu pancreatită cronică are de obicei un pH <7,0. În cele din urmă, pietrele provoacă formarea de stricturi ductale fibrotice şi ectazie ductală, atrofie a celulelor acinare şi atrofie parenchimatoasă distală faţă de canalele obturate în stadiile avansate ale pancreatitei cronice.

O altă teorie postulează o secvenţă necroză-fibroză, în care necroza focală în timpul atacurilor recurente de pancreatită acută induce cicatrizare şi fibroză, conducând la pancreatită cronică litogenă (Figura 15-9A). În acest scenariu, afectarea vasculară în pancreatita acută provoacă anoxie celulară, necroză, inflamaţie cronică şi fibroză ulterioară.

În special, necroza grăsime periacinară şi periductală induc fibroza periductală, care obstrucţionează parţial canalele interlobulare. Staza în ductul conduce apoi la formarea dopului proteic şi a pietrelor în sucul pancreatic (Figura 15-9B). Ulterior, obstrucţia totală a ductului de către calculi induce necroza celulelor acinare, inflamaţia şi fibroza (Figura 15-9C). Factorul de creştere transformator-p (TGF-p) pare a fi un mediator al sintezei de colagen după leziuni pancreatice.

necroza grasă şi infiltrarea celulelor inflamatorii. B: Mai târziu, apar vindecarea şi fibroza. C: În cele din urmă, apar modificări caracteristice pancreatitei cronice, incluzând atrofia celulelor acinare, dopuri proteice şi formare de calcul şi stricturi ductale şi ectazie. (Redesenat, cu permisiune, de la BMJ Publishing Group Ltd. Din Sidhu SS et al. The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J. 1995;71:67.)

Fiziopatologia

Maldigestia în pancreatita cronică rezultă din mai mulţi factori. Inflamaţia şi fibroza pancreasului de lungă durată pot distruge ţesutul exocrin, ceea ce duce la livrarea inadecvată a enzimelor digestive către duoden în perioadele prandiale şi postprandiale. Această digestie defectuoasă este agravată de o livrare inadecvată a bicarbonatului în duoden, cu inactivarea acidului gastric în consecinţă a enzimelor şi acizilor biliari. Dismotilitatea gastrică şi obstrucţia mecanică de la fibroză în capul pancreatic pot contribui, de asemenea. Pancreatita cronică poate duce astfel la steatoreea profundă a insuficienţei pancreatice. Există o corelaţie directă între severitatea constatărilor histologice şi disfuncţia pancreatică exocrină, aşa cum este estimată prin testul CCK-secretină (vezi discuţia ulterioară).

Studiile pacienţilor cu pancreatită cronică nu au găsit anomalii ale concentraţiilor plasmatice bazale de CCK şi polipeptide pancreatice (PP), dar s-au observat tulburări ale ciclului interdigestiv şi eliberarea postprandială de CCK şi PP. Pancreatita cronică nu pare să aibă niciun efect asupra motilităţii intestinale.

În pancreatita cronică, excreţia de acid biliar fecal s-a dovedit a fi de trei ori mai mare decât a persoanelor sănătoase. Malabsorbţia acizilor biliari este legată de o afectare a secreţiei pancreatice de bicarbonat; în general, nu se observă până când debitul de bicarbonat este redus semnificativ (<0,05 mEq/kg/h). O astfel de malabsorbţie a acidului biliar poate provoca hipocolesterolemia observată la pacienţii cu pancreatită cronică.

Deteriorarea funcţiei exocrine în pancreatita cronică poate duce, de asemenea, la creşterea stimulării pancreasului mediată de CCK.

Rezistenţa hepatică la insulină a fost demonstrată la pacienţii cu pancreatită cronică, probabil legată de o scădere a receptorilor de insulină cu afinitate mare de pe membrana

celulelor hepatocitelor. La şobolani, legarea insulinei se îmbunătăţeşte după administrarea polipeptidei pancreatice.

Manifestări clinice

Tabelul 15-6 enumeră manifestările clinice ale pancreatitei cronice. Simptomul major al pancreatitei cronice este durerea abdominală severă, care poate fi fie constantă, fie intermitentă. Durerea abdominală iradiază adesea spre mijlocul spatelui sau scapula şi creşte după masă. Durerea pancreatitei cronice este multifactorială, reflectând probabil hipertensiunea ductală pancreatică (de exemplu, la pacienţii cu boală a ductului mare), precum şi leziuni neuronale inflamatorii cronice (de exemplu, în boala ductului mic). Pacienţii pot prezenta atacuri recurente de durere abdominală severă, vărsături şi amilază serice crescută (pancreatită cronică recidivantă). Consumul continuat de alcool poate creşte frecvenţa episoadelor dureroase, cel puţin atunci când funcţia pancreatică este încă relativ păstrată; în insuficienţa pancreatică severă, aportul de alcool pare să aibă o influenţă mai mică asupra dezvoltării durerii abdominale. Nu s-a constatat că măsurătorile presiunii parenchimatoase pancreatice sunt corelate cu durerea. De notat, pacienţii cu pancreatită cronică dureroasă pot evolua în timp către un fenotip „nedureros”, un fenomen clinic considerat a fi secundar leziunii neuronale în curs de desfăşurare, care are ca rezultat ablaţia căilor durerii. Mai mult, o proporţie de pacienţi care suferă pancreatectomie totală pentru durere refractară din cauza pancreatitei cronice vor avea dureri reziduale, ceea ce sugerează că remodelarea neuronală şi modificările de semnalizare centrală reprezintă o parte din durerea experimentată de pacienţii cu pancreatită cronică. De la 10% la 20% dintre pacienţi au „pancreatită nedureroasă”, prezentând diabet, icter, maldigestie, malabsorbţie sau steatoree. Anorexia şi pierderea în greutate apar frecvent, legate atât de alimentaţia deficitară, cât şi de malabsorbţia din insuficienţa pancreatică.

TABELUL 15—6 Manifestări clinice ale pancreatitei cronice.

Durere abdominală

Greaţă

vărsături

Pierdere în greutate

malabsorbţie

Hiperglicemie, diabet zaharat

Icter

Diagnosticul pancreatitei cronice se bazează în principal pe simptome şi semne. Nivelurile serice de amilază şi lipază sunt crescute doar într-o minoritate de cazuri. În cazurile rămase, nivelurile de amilază şi lipază sunt normale sau scăzute, probabil pentru că există puţin ţesut pancreatic funcţional rezidual şi inflamaţia acută adevărată este rară. Calcificările

parenchimului pancreatic şi ale canalului principal observate la CT sau la radiografiile cu film simplu sunt patognomonice ale pancreatitei cronice. Calcificările sunt de fapt calculii pancreatici intraductali alcătuiţi din carbonat de calciu şi litostatine. Formarea de pseudochisturi poate fi evidentă şi pe imagistica CT.

EUS a devenit testul de elecţie pentru evaluarea pacienţilor cu pancreatită cronică precoce sau uşoară. Studiile care corelează constatările histologice cu scorul EUS al modificărilor pancreatitei cronice au confirmat sensibilitatea excelentă (85-91%) şi specificitatea (70-86%) ale EUS. Valoarea EUS este cea mai evidentă la pacienţii fără boală calcificată, deoarece aceşti pacienţi pot avea un diagnostic definitiv pus pe CT şi pentru că au adesea simptome mai severe sau de lungă durată. O conferinţă de consens a stabilit criteriile Rosemont ca un sistem de notare compus din caracteristici parenchimatoase şi ductale majore şi minore care a furnizat criterii standardizate pentru diagnosticarea pancreatitei cronice.

Aproximativ 5% dintre pacienţi dezvoltă pancreatită sclerozantă severă care implică capul pancreasului, ducând la obstrucţia bilei comune şi a căilor pancreatice. Obstrucţia căii biliare comune în contextul pancreatitei cronice apare de obicei ca o strictură netedă, înclinată, mai degrabă decât o tăietură bruscă, aşa cum se vede în obstrucţia căilor biliare din cauza cancerului pancreatic. Obstrucţia poate fi cauzată şi de un pseudochist în capul pancreasului. Obstrucţia căilor biliare comune duce la icter profund şi persistent, asemănător cu cel produs de carcinomul pancreatic. Bilirubina serică şi fosfataza alcalină sunt crescute.

Colangiopancreatografia prin rezonanţă magnetică (MRCP) este cel mai potrivit test iniţial pentru a evalua severitatea şi amploarea modificărilor ductale, în special în cazul obstrucţiei biliare distale asociate sau suspectate. Rezultatele imagistice pot include canale dilatate, frecvent cu zone adiacente de stricturi, care dă un aspect de „lanţ de lacuri" sau „şir de perle" sau canale de calibru normal, cu conducte mici adiacente lipsite de ramuri laterale, dând un aspect de „arm în timpul iernii". MRCP poate sugera stricturi focal-dominante şi/sau calculi asociaţi, care pot fi ţinte pentru intervenţie. ERCP oferă vizualizarea directă a anomaliilor ductale în pancreatita cronică şi este cel mai adecvat utilizat atunci când anomaliile focale specifice par să se coreleze cu simptomele clinice (de exemplu, obstrucţia biliară, perturbarea ductului pancreatic).

Eşecul de a secreta suc pancreatic are ca rezultat malabsorbţia grăsimilor (steatoree) şi a vitaminelor liposolubile, ceea ce duce la pierderea în greutate. Afectarea funcţiei exocrine se manifestă prin insuficienţă pancreatică (vezi discuţia ulterioară). Studiile de screening la pacienţii cu pancreatită cronică au descoperit că majoritatea dezvoltă disfuncţii exocrine în timp. Un studiu a documentat că 63% au dezvoltat disfuncţie exocrină în decurs de 5 ani şi 94% după 10 ani. Diabetul zaharat este o complicaţie tardivă a pancreatitei cronice şi nu apare până când 80-90% din glandă este grav afectată.

Tratamentul pancreatitei cronice este în principal simptomatic şi direcţionat spre ameliorarea durerii şi tratarea insuficienţei exocrine şi endocrine (vezi mai jos). Durerea la

aceşti pacienţi este adesea o problemă clinică gravă, ceea ce duce la un compromis semnificativ al calităţii vieţii şi al potenţialului toleranţă la opioide şi chiar al dependenţei. Dacă este prezent un factor precipitant, cum ar fi o anomalie anatomică sau o afecţiune metabolică, acesta poate fi tratat cu intervenţie chirurgicală sau medicală. Metodele de calmare a durerii includ abstinenţa de la alcool şi utilizarea de analgezice convenţionale. Dacă durerea nu este ameliorată, pot fi necesare opioide. Procedurile invazive, cum ar fi blocul plexului celiac, procedurile endoscopice şi drenajul sau rezecţia chirurgicală pot fi indicate la pacienţii selectaţi cu simptome debilitante.

Complicaţiile majore ale pancreatitei cronice sunt formarea de pseudochisturi şi obstrucţia mecanică a căii biliare comune şi a duodenului. Complicaţiile mai puţin frecvente includ fistule pancreatice cu ascită pancreatică, revărsat pleural sau uneori revărsat pericardic; tromboza venei splenice şi dezvoltarea varicelor gastrice; şi formarea unui pseudoanevrism, cu hemoragie sau durere rezultată din expansiune şi presiune asupra structurilor adiacente. Fistulele rezultă din perturbarea ductului pancreatic. Tromboza venei splenice apare deoarece vena splenica, care curge de-a lungul suprafetei posterioare a pancreasului, poate fi implicata in inflamatia peripancreatica. Pseudoaneurismele pot afecta oricare dintre arterele din apropierea pancreasului, cel mai frecvent arterele splenice, hepatice, gastroduodenale şi pancreaticoduodenale.

La pacienţii monitorizaţi mai mult de 10 ani, rata mortalităţii este de 22%; Complicaţiile induse de pancreatită reprezintă 13% din decese. Vârsta înaintată la diagnostic, fumatul şi consumul de alcool sunt predictori majori ai mortalităţii în rândul persoanelor cu pancreatită cronică. Pancreatita cronică de orice cauză a fost asociată cu un risc cumulat de 25 de ani de aproximativ 4% pentru dezvoltarea cancerului pancreatic.

INSUFICIENŢA PANCREATICĂ

Prezentări clinice

Insuficienţa exocrină pancreatică este un sindrom de maldigestie care rezultă din tulburări care interferează cu activitatea eficientă a enzimelor pancreatice. Deoarece lipaza pancreatică este esenţială pentru digestia grăsimilor, absenţa acesteia duce la steatoree (apariţia scaunelor grase, voluminoase, de culoare deschisă). Pe de altă parte, deşi amilaza pancreatică şi tripsina sunt importante pentru digestia carbohidraţilor şi proteinelor, alte enzime din sucul gastric şi intestinal pot compensa de obicei pierderea acestora. Astfel, pacienţii cu insuficienţă pancreatică prezintă rareori digestie incorectă a carbohidraţilor şi proteinelor (pierderea de azot).

Etiologie

Insuficienţa pancreatică rezultă de obicei din pancreatita cronică la adulţi sau fibroza chistică (mucoviscidoză) la copii (Tabelul 15-7). În unele cazuri, este o consecinţă a rezecţiei pancreatice sau a carcinomului pancreasului. Insuficienţa pancreatică apare după transplantul de măduvă osoasă şi pare a fi legată de boala grefă contra gazdă acută sau

cronică anterioară. Fiecare dintre aceste afecţiuni reduce semnificativ cantitatea de enzime pancreatice secretate, adesea la mai puţin de 5% din normal.

TABELUL 15—7 Cauzele insuficienţei pancreatice.

Acqu red a scăzut secreţia de enzime

Pancreatită cronică (abuz de alcool, traumă, ereditară, idiopatică)

Neoplasme ampulare pancreatice şi duodenale

Rezecţie pancreatică

Malnutriţie proteico-caloric severă, hipoalbuminemie

Scăderea congenitală a secreţiei enzimatice

Fibroza chistica

Hemocromatoza

Sindromul Shwachman-Dlamond (insuficienţă pancreatică cu anemie, neutropenie şi anomalii osoase)

Deficienţe enzimatice (tripsinogen, enterokinază, amilază, lipază, protează şi deficit de a,-antiprotează)

Secundar

Distrugerea enzimelor intraluminale: gastrinom (Zollinger-Ellison

sindrom)

Scăderea stimulării pancreatice: boală a mucoasei intestinale subţiri

(sprue netropical)

C Mistimizarea secreţiei enzimatice: chirurgie gastrică

Gastrectomie subtotală cu anastomoză Billroth I

Gastrectomie subtotală cu anastomoză Billroth II

Vagotomie trunchială şi piloroplastie

Insuficienţa exocrină pancreatică este, de asemenea, o apariţie frecventă la pacienţii care se recuperează după pancreatită acută severă, iar severitatea acesteia se corelează cu amploarea necrozei pancreatice. Severitatea ei se corelează şi cu severitatea insuficienţei endocrine concomitente, manifestată prin noua apariţie a diabetului zaharat.

Mai rar, insuficienţa pancreatică rezultă din stări de boală care determină hipersecreţia de acid gastric. De exemplu, secreţia excesivă de gastrină dintr-un gastrinom (un neoplasm de celule insulare compus din celule G) duce la hipersecreţia continuă de acid gastric şi la un pH foarte scăzut al sucului gastric. La pacienţii afectaţi, excesul de acid gastric copleşeşte producţia normală de bicarbonat pancreatic şi are ca rezultat un pH anormal de acid în duoden.

Acest pH acid, la rândul său, determină o scădere a activităţii altor tipuri de enzime pancreatice.

Patologie şi patogeneză

În mod normal, activităţile diferitelor enzime pancreatice scad în timpul trecerii lor de la duoden la ileonul terminal. Cu toate acestea, ratele de degradare ale enzimelor individuale variază; Activitatea lipazei se pierde rapid, iar activităţile proteazei şi amilazelor se pierd lent. Activitatea lipazei este de obicei distrusă prin proteoliză, în principal prin acţiunea chimotripsinei reziduale. Acest mecanism persistă la pacienţii cu insuficienţă pancreatică, ajutând la explicarea de ce malabsorbţia grăsimilor se dezvoltă mai devreme decât malabsorbţia proteinelor sau a amidonului.

Pacienţii cu distrugere a pancreasului exocrin dezvoltă digestia şi absorbţia grăsimilor afectate. Clinic, malabsorbţia grăsimilor se manifestă ca steatoree. Deşi steatoreea este cauzată în principal de deficienţa lipazei pancreatice, absenţa secreţiei pancreatice de bicarbonat contribuie şi ea la apariţia acesteia. Fără bicarbonat, chimul acid din stomac inhibă activitatea lipazei pancreatice şi provoacă o precipitare a sărurilor biliare. Deficitul de sare biliară provoacă, la rândul său, eşecul formării micelelor şi interferenţa cu absorbţia grăsimilor.

Fiziopatologia

Cauzele maldigestiei din insuficienţa pancreatică exocrină includ pancreatita cronică, fibroza chistică, cancerul pancreatic, gastrectomia parţială sau totală şi rezecţia pancreatică. Fiecare dintre aceste cauze este asociată cu modificări specifice legate de fiziologia GI, inclusiv modificări ale pH-ului intraluminal, metabolismul acidului biliar, golirea gastrică şi motilitatea intestinală.

De exemplu, în cursul pancreatitei cronice, există o relaţie strânsă între aciditatea gastrică, insuficienţa pancreatică exocrină şi digestie afectată. Acidificarea gastrică postprandială s-a dovedit a fi semnificativ mai mare în rândul pacienţilor cu insuficienţă pancreatică severă decât în rândul celor cu insuficienţă uşoară sau fără insuficienţă. Inhibarea secreţiei de acid gastric de către blocanţii H2 precum cimetidina sau inhibitorii pompei de protoni precum

omeprazolul îmbunătăţeşte răspunsul la înlocuirea enzimelor pancreatice şi scade excreţia de grăsime fecală. Cu toate acestea, nu duce la eliminarea completă a steatoreei.

Pe de altă parte, pierderea stomacului poate provoca schimbări considerabile în funcţia pancreasului exocrin. După gastrectomia totală, pacienţii dezvoltă frecvent insuficienţă pancreatică exocrină primară severă cu digestie defectuoasă şi scădere în greutate. Postoperator, volumul sucului pancreatic, debitul de bicarbonat şi secreţia de enzime (amilază, tripsină, chimotripsină) sunt reduse semnificativ în comparaţie cu nivelurile preoperatorii. Aceste reduceri rezultă probabil din modificări ale secreţiei de hormon GI, modificând reglarea funcţiei pancreatice. De exemplu, după gastrectomie, majoritatea pacienţilor prezintă o scădere a secreţiei iniţiale şi postprandiale de gastrină şi polipeptidă pancreatică şi secreţie crescută de CCK postprandială.

Manifestări clinice

Simptomele şi semnele prezentate de pacienţii cu insuficienţă pancreatică (Tabelul 15-8) variază într-o oarecare măsură în funcţie de boala de bază.

TABELUL 15—8 Manifestări clinice ale insuficienţei pancreatice.

Simptome şi semne

Pierderea în greutate, pierderea musculară, pierderea grăsimii subcutanate

Steatoree (grăsime din scaun > 6 g/zi)

Flatulenţă, distensie abdominală, crampe

Hipoproteinemie, edem periferic, ascita

Slăbiciune, oboseală

Hipotensiune arterială ortostatică

Anemia datorată malabsorbţiei vitaminei sau fierului

Echimoze datorate deficitului de vitamina K

Osteoporoza sau osteomalacia; hipocalcemie sau hipoparatiroidism secundar (cu semnul Chvostek şi/sau semnul Trousseau), cauzat de deficit de vitamina D

Pelagra, alopecie sau dermatită seboreică

Steatoree

Pacienţii cu steatoree descriu de obicei scaunele lor ca fiind voluminoase sau voluminoase, urât mirositoare, grase, spumoase, galben pal şi plutitoare. Cu toate acestea, poate apărea o steatoree semnificativă fără oricare dintre aceste caracteristici. Un test cantitativ de grăsime fecală de 24 de ore care arată o excreţie mai mare de 6 g este necesar pentru diagnosticul

definitiv de steatoree. Steatoreea răspunde, adesea în mod dramatic, la tratamentul cu enzime pancreatice orale, ingerate la fiecare masă şi cu gustări. În cazurile severe de malabsorbţie a grăsimilor, pot apărea deficienţe ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E, K) şi necesită suplimentarea parenterală.

Diaree

La pacienţii cu malabsorbţie a grăsimilor, diareea poate rezulta din acţiunea cathartică a acizilor graşi hidroxilaţi. Aceşti acizi graşi inhibă absorbţia de sodiu şi apă de către colon. Mai rar, diareea apoasă, crampele abdominale şi balonarea se datorează malabsorbţiei carbohidraţilor. Într-adevăr, deoarece producţia de amilază salivară rămâne netulburată şi pentru că producţia de amilază pancreatică trebuie redusă semnificativ înainte ca digestia intraluminală a amidonului să fie încetinită, malabsorbţia simptomatică a carbohidraţilor este mai puţin frecventă în insuficienţa pancreatică.

Hipocalcemie

Hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalacia, osteopenia (densitate minerală osoasă scăzută) şi osteoporoza pot apărea atât din deficienţa vitaminei D liposolubilă, cât şi din legarea calciului alimentar de acizii graşi neabsorbiţi, formând complexe insolubile calciu-grăsimi (săpunuri) în intestin.

Nefrolitiază

Formarea de săpunuri de calciu insolubile în intestin previne, de asemenea, legarea normală a oxalatului alimentar de calciu. Oxalatul alimentar rămâne în soluţie şi este absorbit din colon, provocând hiperoxalurie şi predispunând la nefrolitiază.

Deficit de vitamina B12

Aproximativ 40% dintre pacienţii cu insuficienţă pancreatică demonstrează malabsorbţie a vitaminei B12 (cobalamină), deşi manifestările clinice ale deficienţei de vitamina B12 (anemie, degenerescenţă combinată subacută a măduvei spinării, demenţă) sunt rare. Malabsorbţia vitaminei B12 pare să rezulte din degradarea redusă de către proteazele pancreatice a complexelor normale ale vitaminei B12 şi proteinei sale de legare (proteina R), rezultând în vitamina B12 mai puţin liberă să se lege de factorul intrinsec din intestinul subţire.

Pierderea în greutate

Malabsorbţia de lungă durată duce la catabolismul proteinelor şi, în consecinţă, pierderea în greutate, pierderea musculară, oboseala şi edem. Uneori, pierderea în greutate apare la pacienţii cu pancreatită cronică, deoarece mâncatul le exacerba durerea abdominală sau pentru că opioidele folosite pentru a controla durerea provoacă anorexie. La pacienţii care dezvoltă diabet zaharat, scăderea în greutate se poate datora glicozuriei.

Teste de laborator şi evaluare

Deoarece există o corelaţie directă între producţia duodenală (şi, prin urmare, fecală) de elastază 1 şi producţia duodenală de lipază, amilază, tripsină şi bicarbonat, măsurarea concentraţiilor de elastază fecală a fost utilizată ca test de screening pentru insuficienţa pancreatică exocrină. Testul pare cel mai util în diagnosticarea insuficienţei pancreatice exocrine severe, dar poate fi insuficient de sensibil în cazurile uşoare sau moderate. În plus, pacienţii cu alte boli diareice (de exemplu, sindromul colonului iritabil) pot produce rezultate false. Pot fi luate în considerare şi alte teste neinvazive (testul cu bentiromidă, testul pancreolauril, testul respirator cu colesteril-[14C]octanoat), dar aceste teste nu sunt disponibile pe scară largă. Testul de respiraţie 13C cu trigliceride cu lanţ mixt este un studiu alternativ care este mai uşor disponibil şi s-a dovedit a fi util în urmărirea răspunsului la administrarea enzimelor pancreatice. În practica clinică, steatoreea şi pierderea în greutate asociată sunt semnele cele mai frecvente şi izbitoare ale insuficienţei pancreatice exocrine. Prin urmare, furnizorii trebuie să documenteze şi să trateze steatoreea înainte de a continua cu teste de diagnostic mai specializate.

PUNCTUL DE VERIFICARE

CARCINOMUL PANCREASULUI

Epidemiologie şi etiologie

Carcinomul pancreatic a devenit a treia cauză principală de deces cauzat de cancer în Statele Unite, cu o rată de incidenţă estimată în 2017 de 53.760 de cazuri noi şi o rată de deces de 43.090 de persoane. Întârzierea diagnosticului, rezistenţa relativă la chimioterapie şi radiaţii şi agresivitatea biologică intrinsecă manifestată prin boala metastatică precoce contribuie la prognosticul abisal asociat cu adenocarcinomul pancreatic. Cancerul pancreatic apare de obicei după vârsta de 50 de ani şi creşte incidenţa odată cu vârsta, majoritatea pacienţilor fiind diagnosticaţi între 60 şi 80 de ani. Este ceva mai frecventă la bărbaţi decât la femei, iar incidenţa ei la ambele sexe este în continuă creştere. Seria de autopsie documentează că cancerul pancreatic a fost identificat la până la 2% dintre persoanele supuse unei examinări post-mortem. În ciuda gradului de conştientizare extins şi a progreselor în înţelegerea noastră a bolii, a procedurilor de diagnostic şi a terapiilor chirurgicale şi medicale, supravieţuirea globală la 5 ani pentru adenocarcinomul pancreatic rămâne de aproximativ 9%.

Au fost identificaţi mulţi factori de risc pentru adenocarcinomul pancreatic. Fumatul de ţigară are cea mai puternică asociere generală şi se crede că reprezintă un sfert din cazurile diagnosticate. Asocierea dintre fumatul de ţigară şi cancerul pancreatic este considerată a fi legată de compuşii N-nitrozo prezenţi în fumul de ţigară. Expunerea la aceşti agenţi duce la hiperplazia ductală pancreatică, un posibil precursor al adenocarcinomului.

Alţi factori asociaţi cu un risc crescut de adenocarcinom pancreatic includ un aport alimentar ridicat de grăsimi saturate, expunerea la solvenţi neclorurati şi pesticidul diclorodifenil tricloroetan (DDT), deşi contribuţia globală a acestor factori este probabil mică. Rolul altor factori dietetici (cafea, aportul ridicat de grăsimi, consumul de alcool) este

mult dezbătut, deşi dietele care conţin fructe şi legume proaspete sunt considerate a fi protectoare. Diabetul zaharat a fost, de asemenea, identificat recent ca un factor de risc pentru boală, deşi patofiziologia exactă este necunoscută. Pancreatita cronică creşte riscul de a dezvolta adenocarcinom pancreatic de 10 până la 20 de ori. Există, de asemenea, o incidenţă crescută a cancerului pancreatic la pacienţii cu pancreatită ereditară, în special la cei care dezvoltă calcificări pancreatice. Ambele evidenţiază rolul important al inflamaţiei în tumorigeneza pancreatică. Rareori, carcinomul pancreatic este moştenit în mod autosomal dominant în asociere cu diabetul zaharat şi insuficienţa pancreatică exocrină. O predispoziţie genetică a fost, de asemenea, identificată într-un număr de sindroame familiale de cancer, inclusiv sindroamele enumerate în Tabelul 15-9. Au fost descrise o serie de gene legate de cancerul pancreatic sindromic şi sporadic familial. Cu toate acestea, penetranţa bolii la purtătorii de gene este foarte variabilă, iar mutaţiile individuale ale genelor au fost legate variabil de oncogeneza pancreatică. Important este că marea majoritate a pacienţilor cu adenocarcinom pancreatic dezvoltă boala fără nicio mutaţie genetică recunoscută sau factor de risc presupus sau stabilit.

TABELUL 15-9 Sindroame genetice asociate cu cancerul pancreatic.

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recesiv.

Modificat din Kamisawa T et al. Cancerul pancreatic. Lancet 2016;388(10039):73-85,

Patologie

Carcinoamele apar mai des în cap (70%) şi corp (20%) decât în coada (10%) a pancreasului. În general, cancerul pancreatic se prezintă ca o tumoare profund desmoplastică, infiltrativă, care obstrucţionează canalul pancreatic şi, prin urmare, provoacă adesea fibroză şi atrofie a glandei distale. Carcinoamele capului pancreasului tind să obstrucţioneze canalul biliar la începutul cursului lor, rezultând icter, şi se pot extinde în procesul uncinat pentru a implica artera şi vena mezenterică superioară, compromiţând astfel rezecabilitatea chirurgicală. Leziunile au tendinţa de a prezenta tropism vascular şi neural şi pot fi observate adesea răspândindu-se de-a lungul arterelor şi nervilor splanhnici. Tumorile corpului şi ale cozii tind să apară mai târziu în cursul lor, deoarece provoacă puţine simptome până când devin destul de mari.

Microscopic, 90% dintre cancerele pancreatice sunt adenocarcinoame; restul sunt carcinoame adenoscuamoase, anaplazice sau cu celule acinare. Recent, secvenţierea întregului genom a permis o clasificare mai precisă a tumorii şi a identificat subtipuri unice pe baza semnăturii genetice. Cancerul pancreatic tinde să se răspândească în ţesuturile înconjurătoare, invadând organele învecinate de-a lungul fasciei perineurale, provocând durere severă şi prin limfatice şi sânge, provocând metastaze în ganglionii limfatici regionali, ficat şi alte locuri mai îndepărtate (Figura 15-10).

Adenocarcinom, - corpul şi coada pancreasului

Corp: 20%; coada: 10% din carcinoamele pancreatice

Prezintă târziu

Tumori mari la prezentare

FIGURA 15-10 Cancerul pancreatic: localizarea şi modelul de răspândire. (Redesenat, cu permisiune, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a 3-a ed. Publicat iniţial de Appleton & Lange.

Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Adenocarcinoamele pancreatice constau din mai multe tipuri de celule care contribuie fiecare la comportamentul clinic al bolii. În timp ce celulele mature în diferite stadii de diferenţiere constituie majoritatea elementelor celulare, o mică proporţie de celule stem canceroase reprezintă rezistenţa la chimioterapie şi radiaţii, adesea caracteristice cancerului pancreatic. Un infiltrat imun bogat de limfocite reglatoare şi celule mieloide imature este de asemenea prezent şi creează o barieră imunosupresoare, limitând distrugerea tumorii mediată imun. În cele din urmă, adenocarcinoamele pancreatice au adesea elemente stromale desmoplastice dense care explică natura infiltrativă şi fibrotică a tumorii.

Patogeneza

Ca şi în cazul altor tumori maligne epiteliale, adenocarcinomul pancreatic pare să se dezvolte printr-o serie de mutaţii genetice progresive în epiteliul ductal pancreatic (Figura 15-11). Aceste evenimente genetice şi epigenetice secvenţiale se corelează cu evoluţia de la leziuni ductale premaligne la carcinom invaziv. Neoplazia intraepitelială pancreatică (PanIN) este cel mai bine caracterizat precursor al adenocarcinomului pancreatic. Evoluţia de la displazie minimă (PanIN 1a şi b) la displazie severă (PanIN 2 şi 3) la adenocarcinom pare să se urmărească odată cu acumularea treptată a mutaţiilor genetice, inclusiv activarea oncogenei K-ras2, inactivarea genei supresoare tumorale CDKN2a/INK4a şi inactivarea finală a tumorii, inactivarea şi inactivarea tumorii TP5, inactivarea şi inactivarea tumorii. DPC4/SMaD4. Alte leziuni precursoare ale adenocarcinomului pancreatic există probabil sub formă de neoplasme chistice pancreatice producătoare de mucină, cum ar fi neoplasmele mucinoase papilare intraductale şi neoplasmele chistice mucinoase.

FIGURA 15-11 Model pentru progresia histologică şi genetică de la celulele normale (extrema stângă) la leziunile de neoplazie pancreatică intraepitelială (PanIN) (centru), până la cancerul pancreatic invaziv (extrema dreapta). (Redesenat, cu permisiunea, din Maitra A et al. Pancreatic cancer. Annu Rev Pathol: Mechanisms Dis. 2008;3:157-88. Copyright © de Annual Reviews. www.annualreviews.org.)

Adenocarcinoamele pancreatice invazive au de obicei una sau mai multe mutaţii genetice caracteristice. Mutaţiile punctuale activatoare ale proto-oncogenei K-ras la codonul 12 au fost identificate în mai mult de 90% dintre cancerele pancreatice. Mutaţia genei supresoare tumorale TP53 a fost detectată în 50-75% dintre adenocarcinoamele pancreasului. Pierderea concomitentă a funcţiei TP53 şi K-ras poate contribui la agresivitatea clinică a cancerului. În plus, în aproximativ 90% din cazuri, gena supresoare tumorală P16, situată pe cromozomul 9p, este inactivată. Deleţia DPC4 este prezentă în până la 50% din adenocarcinoamele pancreatice şi a fost asociată cu potenţial metastatic crescut.

În ciuda acestor mutaţii predominante, analiza genomică cuprinzătoare a specimenelor de cancer pancreatic uman a relevat o eterogenitate genetică extraordinară. Mutaţiile punctiforme apar în numeroase căi celulare asociate cu comportamentul neoplazic, dar puţine tumori au aceleaşi mutaţii sau au defecte în toate căile. Din păcate, au fost identificate puţine ţinte sensibile la medicamentele disponibile în prezent. Analizele metastazelor cancerului pancreatic au arătat, de asemenea, că clonele celulare care dau naştere la leziuni metastatice pot fi diferite de amprenta genetică a tumorii primare. Deşi aceste caracteristici complică tratamentul cancerului pancreatic, studii recente au încercat să identifice subtipuri tumorale care diferă în răspunsul lor la diferite regimuri de chimioterapie, facilitând potenţial un viitor regim personalizat de tratament pentru genotipurile tumorale individuale.

Mutaţiile în genele de reparare a nepotrivirii ADN pot da, de asemenea, naştere la cancer pancreatic, deşi trebuie să apară mutaţii multiple pentru ca cancerul pancreatic să se dezvolte. Sindroamele de cancer pancreatic familial apar din mutaţiile liniei germinale, cum ar fi STK11, în sindromul Peutz-Jeghers. Gena de reparare a nepotrivirii BRCA2 este inactivată în aproximativ 7-10% din cancerele pancreatice. Acest lucru creează o oportunitate terapeutică, deoarece cancerele cu deficit de BRCA2 se bazează pe maşini alternative de reparare a daunelor ADN pentru supravieţuirea celulelor. Inhibarea polimerazei poli (ADP-riboză) (PARP), o proteină implicată în repararea ruperii ADN-ului monocatenar, a demonstrat eficacitatea în cancerele pancreatice cu mutaţii BRCA2. Tabelul 15-9 rezumă sindroamele familiale şi modificările genetice asociate cu cancerul pancreatic. O conferinţă de consens din 2012 a definit un grup de persoane cu risc ridicat considerate adecvate pentru screening-ul cancerului pancreatic: rude de gradul I ale pacienţilor cu cancer pancreatic dintr-o rudă familială (cel puţin două rude de gradul I afectate); pacientii cu sindrom Peutz-Jeghers; şi purtători de mutaţii p16, BRCA2 şi cancer colorectal nonpolipoz ereditar (HNPCC) cu una sau mai multe rude de gradul I afectate.

Micromediul tumoral (elementele stromale interne şi înconjurătoare ale adenocarcinomului pancreatic) este din ce în ce mai recunoscut atât ca central pentru patogeneza bolii, cât şi ca o ţintă potenţială pentru terapie. Celulele stelate pancreatice (miofibroblaste) responsabile de creşterea şi turnover-ul stromal exprimă factori de creştere şi alte peptide care pot fi asociate cu comportamentul şi prognosticul tumorii.

În pancreatita cronică, o cale comună pentru dezvoltarea cancerului pancreatic poate fi prin procesul inflamator cronic, inclusiv o reacţie stromală pronunţată. Mediatorii inflamaţiei

cronice în stromă susţin probabil o transformare în malignitate, deşi mecanismele exacte rămân necunoscute. Citokinele produse de stroma activată par să promoveze comportamentul agresiv al celulelor canceroase pancreatice.

Cancerul pancreatic are un infiltrat unic de celule imunitare care suprimă local sistemul imunitar, contribuind la creşterea tumorii. Pe măsură ce PanIN progresează spre cancer invaziv, există un aflux de celule supresoare derivate din mieloid, limfocite T reglatoare şi macrofage asociate tumorilor. Toate acestea servesc la inhibarea capacităţii distructive a limfocitelor T citotoxice şi reprezintă o barieră majoră în calea imunoterapiei pentru cancerul pancreatic.

Manifestări clinice

Manifestările clinice (Tabelul 15-10) ale cancerului pancreatic variază în funcţie de localizarea şi tipul histologic al tumorii.

TABELUL 15—10 Manifestări clinice ale carcinomului pancreatic.

Simptome şi semne

Durere abdominală

anorexie

Pierdere în greutate

Icter'

Diaree (simptome ale intestinului iritabil)

Slăbiciune

Vezica biliară palpabilă

Constipaţie

Hematemeza sau melena

vărsături

Masa abdominala

Tromboflebita migratoare

Schimbări de dispoziţie cu debut nou

Teste de laborator anormale

Î Fosfataza alcalină serică

Î 5'-nudeotidaza serică

Î LDH ser

Î AST seric

Î Bilirubina serică

T Amilaza serică

Î A-fetoproteina serică

Î Antigenul seric carcinoembrionar (CEA)

Î Ser CA 19-9

X Albumina serică

Diabet zaharat nou debut după vârsta de 50 de ani

„Cu carcinom al capului pancreasului.

Modificat, cu permisiunea, de la Greenberger NJ et al. Diagnostic şi tratament curent: gastroenterologie, hepatologie şi endoscopie, ed. a 3-a. McGraw-Hill, 2016.

Pacienţii cu carcinom al capului pancreasului prezintă de obicei icter progresiv, nedureros, rezultat din obstrucţia căilor biliare comune (vezi Figura 15-10). Pe lângă icter, obstrucţia distală cauzată de carcinom poate duce la dilatarea vezicii biliare, palpabilă în cadranul superior drept (legea Courvoisier). Pacienţii cu carcinom al corpului sau cozii pancreasului prezintă de obicei dureri abdominale epigastrice, scădere profundă în greutate, masă abdominală şi saţietate precoce. Datorită naturii vagi a acestor simptome, pacienţii tind să se prezinte în stadii ulterioare, adesea cu metastaze la distanţă, în special la nivelul ficatului. Tromboza venei splenice poate apărea ca o complicaţie a cancerelor din corp sau coada glandei, ducând la splenomegalie şi la dezvoltarea varicelor intra-abdominale.

Aproximativ 70% dintre pacienţii cu cancer pancreatic au toleranţă redusă la glucoză sau diabet zaharat. Deşi acest lucru poate rezulta din obstrucţia ductală proximală şi atrofia glandei distale, unii pacienţi par să experimenteze o rezoluţie a toleranţei afectate la glucoză sau a diabetului zaharat cu rezecţie chirurgicală, sugerând că cancerele pancreatice elaborează o substanţă diabetogenă încă neidentificată. Relaţia dintre cancerul pancreatic şi diabet rămâne subiectul unor investigaţii intense.

O varietate de markeri tumorali, cum ar fi antigenul carcinoembrionar (CEA), CA 199, a-fetoproteina, antigenul oncofetal pancreatic şi galactosil transferaza II, pot fi găsiţi în serul pacienţilor cu cancer pancreatic. Cu toate acestea, niciunul dintre aceşti markeri tumorali nu are suficientă specificitate sau valoare predictivă pentru a fi util în screening-ul bolii. CA 19-9 poate fi util în prezicerea recurenţei la pacienţii după rezecţia chirurgicală sau pentru a urmări povara bolii la pacienţii trataţi cu chimioterapie sistemică.

În evaluarea pacienţilor suspectaţi de cancer pancreatic, testul de diagnostic iniţial de elecţie este o tomografie computerizată helicoidă, cu tăietură subţire, cu contrast. Pe lângă ajutorul în diagnostic, CT elicoidal este util pentru delimitarea anatomiei vasculare regionale, căutarea invaziei vasculare majore de către tumoră (un semn de inrezecabilitate) şi determinarea prezenţei bolii metastatice. Tumorile apar cel mai adesea ca structuri hipodense, prost definite, cu dilatarea canalului pancreatic proximal de masă. În cancerele capului pancreasului, dilatarea canalului pancreatic principal coincide adesea cu dilatarea canalului biliar comun, creând un semn de „canal dublu". Pentru pacienţii cu o scanare CT neconcludentă sau în cazurile în care este nevoie de ţesut, EUS cu aspiraţie cu ac fin poate ajuta la diagnostic. Acest lucru este adesea important în cancerele care apar în contextul pancreatitei cronice, deoarece prezentarea clinică poate fi indistinguită şi din moment ce modificările inflamatorii obscund adesea imagistica. Colangiografia retrogradă endoscopică (ERC) cu plasarea de stent endobiliar este de obicei utilizată pentru a calma icterul obstructiv atunci când este prezent. La pacienţii cu leziuni ale capului pancreatic, periajul ductului biliar sau pancreatic în timpul CPRE poate confirma diagnosticul de adenocarcinom pancreatic.

Tratamentul cu intenţie curativă pentru adenocarcinomul pancreatic implică o abordare multidisciplinară de rezecţie chirurgicală, chimioterapie sistemică şi radioterapie. Din păcate, doar 15-20% dintre pacienţi sunt eligibili pentru tratament cu intenţie curativă; toţi ceilalţi pacienţi cu cancer pancreatic local avansat nerezecabil şi/sau boală metastatică sunt candidaţi pentru chimioterapie paliativă cu scopul de a îmbunătăţi supravieţuirea. Progresele în strategiile chirurgicale, cum ar fi rezecţia şi reconstrucţia vasculară, rezecţia la pacienţii vârstnici, pancreatectomia minim invazivă şi regimurile de chimioradiere neoadjuvante, toate au încercat să extindă populaţia de pacienţi eligibili pentru rezecţia chirurgicală. Cu toate acestea, comportamentul de creştere invaziv al cancerului pancreatic în ţesuturile perineurale şi retroperitoneale face adesea dificilă obţinerea unei marje microscopice negative, iar operaţiile care lasă în urmă chiar şi boala microscopică nu oferă şanse reale de supravieţuire pe termen lung.

Tehnicile de rezecţie chirurgicală variază în funcţie de localizarea tumorii. Tumorile care apar din capul pancreasului sunt tratate cu pancreaticoduodenectomie (procedura Whipple), în care sunt îndepărtate capul pancreatic care conţine tumora, duodenul, canalul biliar comun distal şi ganglionii limfatici din jur. Continuitatea gastrointestinală este restabilită prin conectarea unei porţiuni a intestinului la canalul biliar, restul corpului/coada pancreaticului şi stomacul sau duodenul. Leziunile din corp şi coadă sunt tratate cu o pancreatectomie distală, adesea cu îndepărtarea concomitentă a splinei.

Dintre pacienţii eligibili pentru rezecţie chirurgicală, rata generală de supravieţuire la 5 ani este de aproximativ 20%, în timp ce pacienţii selectaţi cu tumori mici, ganglioni limfatici negativi şi o marjă microscopică negativă au un prognostic puţin mai bun. Pacienţii cu boală local avansată nerezecabilă pot supravieţui 12-24 de luni cu regimuri paliative moderne multimodale. Pacienţii cu boală metastatică la prezentare au o supravieţuire medie de 6 luni sau mai puţin. Aceste rezultate nefaste indică necesitatea unor strategii de tratament

îmbunătăţite. Având în vedere extinderea semnificativă a înţelegerii noastre a caracteristicilor genetice şi a compartimentelor celulare ale adenocarcinomului pancreatic, există acum mai mult optimism că agenţii vizaţi, imunoterapia şi strategiile de tratament personalizate vor duce în cele din urmă la o supravieţuire îmbunătăţită pentru pacienţii afectaţi de această boală agresivă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt factorii de risc pentru cancerul pancreatic?

Care sunt simptomele şi semnele comune ale cancerului pancreatic?

Cum puteţi face diagnosticul de cancer pancreatic la un pacient cu simptome şi semne sugestive?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 774-75 pentru răspunsuri)

CAZ

Un medic care admite este chemat la departamentul de urgenţă pentru a evalua o femeie de 58 de ani care prezintă un istoric de 2 zile de febră, anorexie, greaţă şi dureri abdominale. Suspectând pancreatită, medicul întreabă despre un istoric de simptome similare. Pacienta a fost văzută în urmă cu 2 luni la secţia de urgenţă pentru un episod de durere abdominală necruţătoare, dureroasă în cadranul superior drept, moment în care imagistica cu ultrasunete a demonstrat mai multe calculi biliari fără semne de obstrucţie a canalului cistic sau edem al peretelui vezicii biliare. În acest moment, nivelurile serice de amilază şi lipază sunt ambele crescute semnificativ. În ziua a 3-a a cursului spitalicesc al pacientului, medicul este chemat de urgenţă pentru a o evalua pentru hipotensiune arterială, dificultăţi de respiraţie crescute şi insuficienţă respiratorie care rezultă. Ea necesită intubaţie endotraheală şi ventilaţie mecanică. O radiografie toracică şi hipoxia severă susţin diagnosticul sindromului de detresă respiratorie acută.

Întrebări

Prin ce mecanism pot cauza pietrele biliare pancreatită?

La momentul admiterii, ce caracteristici istorice suplimentare şi studii de laborator ar trebui obţinute pentru a clarifica în continuare etiologia

pancreatita pacientului?

Descrieţi modul în care pancreatita acută poate fi complicată de sindromul de detresă respiratorie acută.

CAZUL 81

Un bărbat în vârstă de 52 de ani, cu o istorie de 20 de ani de abuz de alcool, se prezintă la furnizorul său de asistenţă medicală primară, plângându-se de episoade recurente de dureri abdominale epigastrice şi în cadranul superior stâng. În ultima lună, durerea a devenit aproape continuă şi a cerut morfină pentru un control mai bun al durerii. Are antecedente de pancreatită acută legată de alcool. Examinarea relevă o pierdere în greutate de 10 kilograme în ultimele 6 luni. Are nişte muşchi uşori de protecţie peste epigastru cu sensibilitate la palpare. Zgomotele intestinale sunt oarecum reduse. Amilaza şi lipaza serice sunt uşor crescute. Un film simplu al abdomenului demonstrează calcificări pancreatice.

Întrebări

Cât de des dezvoltă pancreatită cronică băutorii mari?

Care sunt mecanismele propuse pentru pancreatita cronică indusă de alcool?

De ce un inhibitor al pompei de protoni poate fi de ajutor pentru acest pacient?

CAZUL 82

Un băiat de 15 ani cu antecedente de fibroză chistică vine să te vadă din cauza agravării diareei şi a pierderii în greutate. Boala lui pulmonară a fost relativ bine controlată, dar recent a slăbit 5 kg neintenţionat. Scaunele lui au devenit, de asemenea, moale şi sunt foarte voluminoase, grase şi urât mirositoare, mai ales după mesele grase. La examinare, este slab dar in rest normal avand o greutate de 45 kg si o inaltime de 160 cm. Examenul pulmonar este remarcabil pentru rhonhi împrăştiaţi şi trosnet, dar restul examinării, inclusiv examenul abdominal, este normal. Recoltarea scaunului verifică prezenţa steatoreei. El este început pe enzime pancreatice cu rezolvarea simptomelor sale gastro-intestinale.

Întrebări

De ce este malabsorbţia grăsimilor o constatare atât de proeminentă în insuficienţa pancreatică?

Care sunt alte consecinţe ale insuficienţei pancreatice?

CAZUL 83

În timpul unei reuniuni de familie, un văduv de 62 de ani îi descrie fiului său o istorie de o lună de letargie. El a atribuit-o stresului unei mutări recente dintr-o casă mare cu trei dormitoare într-un apartament. Nepoata lui comentează că ochii lui par „galbeni" şi că a slăbit semnificativ de la ultima vizită cu el. Coroborând constatarea icterului nedureros, medicul internistul său comandă un CT spiralat cu contrast, dezvăluind o masă de 3 cm în capul pancreasului.

Întrebări

La examenul fizic, pacientul are o vezică biliară palpabilă și ușor sensibilă. Care este semnificația acestei descoperiri?

Ce anomalii hematologice pot fi asociate cu cancerul pancreatic?

Care sunt câțiva factori importanți de prognostic clinic?

REFERINȚE

Anatomie

Pan FC și colab. Organogeneza pancreasului: de la mugure la plex la glandă. Dev Dyn. 2011 Mar;240(3):530-65.

[PMID: 21337462]

Fiziologie

Chandra R și colab. Progrese recente ale secreției endocrine și exocrine pancreatice. Curr Opin Gastroenterol. 2011 septembrie;27(5):439-43. [PMID: 21778879]

Doyle CJ și colab. Proteomul sucului pancreatic normal. Pancreas. 2012 Mar;41(2):186-94. [PMID: 22129531]

Pancreatită acută

Bendersky VA et al. Pancreatita necrozantă: provocări și soluții. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Oct 31;9:345-50. [PMID: 27826206]

Fisic E și colab. Rolul IL-6, 8 și 10, sTNFr, CRP și elastaza pancreatică în predicția complicațiilor sistemice la pacienții cu pancreatită acută. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:282645. [PMID: 23476635]

Hegyi P et al. Rolul canalelor pancreatice în patogeneza pancreatitei acute. Pancreatologie. 2015 Jul;15(4 Suppl):S13-7. [PMID: 25921231]

Asociația Italiană pentru Studiul Pancreasului (AISP), Pezzilli R și colab. Ghid de consens privind pancreatita acută severă. Dig Liver Dis. 2015 iulie;47(7):532-43. [PMID: 25921277]

Lankisch PG și colab. Pancreatită acută. Lancet. 4 iulie 2015;386(9988):85-96. [PMID: 25616312]

Madhani K și colab. Pancreatita autoimună: o actualizare privind diagnosticul și managementul. Gastroenterol Clin North Am. 2016 Mar;45(1):29-43. [PMID: 26895679]

Peery AF și colab. Povara bolilor gastrointestinale, hepatice și pancreatice în Statele Unite. Gastroenterologie. 2015;149(7):1731-41. [PMID: 26327134]

Singh P şi colab. Mecanisme fiziopatologice în pancreatita acută: înţelegere actuală. Indian J Gastroenterol. 2016 mai;35(3):153-66. [PMID: 27206712]

Tenner S şi colab. Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie: managementul pancreatitei acute. Am J Gastroenterol. 2013 Sep;108(9):1400-15. [PMID: 23896955]

Testoni PA. Pancreatita acută recurentă: etiopatogenie, diagnostic şi tratament. World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16891-901. [PMID: 25493002]

Windsor JA şi colab. Clasificarea severităţii pancreatitei acute: spre o cale de urmat. Pancreatologie. 2015 Mar-Apr;15(2):101-4. [PMID: 25683639]

Yang CJ şi colab. Predictorii pancreatitei acute severe şi critice: o revizuire sistematică. Dig Liver Dis. 2014 mai;46(5):446-51. [PMID: 24646880]

Pancreatită cronică

Aghdassi AA şi colab. Factori de susceptibilitate genetică pentru pancreatita cronică indusă de alcool. Pancreatologie. 2015 Jul;15(4 Suppl):S23-31. [PMID: 26149858]

Ketwaroo GA şi colab. Abordarea pacienţilor cu suspiciune de pancreatită cronică: o revizuire cuprinzătoare. Pancreas. 2015 Mar;44(2):173-80. [PMID: 25675419]

Majumder S şi colab. Pancreatită cronică. 7 mai 2016;387(10031):1957-66. [PMID: 26948434]

Whitcomb DC. Genetica pancreatitei alcoolice şi nealcoolice. Curr Opin Gastroenterol. 2012 Sep;28(5):501-6. [PMID: 22885947]

Insuficienţă pancreatică

Dominguez-Munoz JE et al. Potenţial de screening pentru insuficienţa exocrină pancreatică folosind testul elastazei-1 fecale. Dig Dis Sci. 2017 mai;62(5):1119-30. [PMID: 28315028]

Lohr JM şi colab. Rezumat al ghidurilor recente privind insuficienţa exocrină pancreatică. United European Gastroenterol J. 2013 Apr;1(2):79-83. [PMID: 24917944]

Phillips ME. Insuficienţă exocrină pancreatică în urma rezecţiei pancreatice. Pancreatologie. 2015 Sep- Oct;15(5):449-55. [PMID: 26145836]

Ramsey ML şi colab. Complicaţiile pancreatitei cronice. Dig Dis Sci. 2017 iulie;62(7):1745-50. [PMID: 28281169]

Struyvenberg MR şi colab. Ghid practic pentru insuficienţa pancreatică exocrină - ruperea miturilor. BMC Med. 10 februarie 2017;15(1):29. [PMID: 28183317]

Tseng DS şi colab. Insuficienţă exocrină pancreatică la pacienţii cu cancer pancreatic sau periampular: o revizuire sistematică. Pancreas. 2016 Mar;45(3):325-30. [PMID: 26495777]

Cancerul pancreatic

Fogel EL şi colab. O abordare multidisciplinară a cancerului de pancreas în 2016: o revizuire. Am J Gastroenterol. 2017 Apr;112(4):537-54. [PMID: 28139655]

Kamisawa T şi colab. Cancerul pancreatic. Lancet. 2 iul 2016;388(10039):73-85. [PMID: 26830752]

Klein AP. Identificarea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta cancer pancreatic. Nat Rev Cancer. 2013 ian;13(1):66-74. [PMID: 23222481]

Noone AM şi colab. Revizuirea statisticilor de cancer SEER, 1975-2015, Institutul Naţional al Cancerului. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, pe baza transmiterii datelor SEER din noiembrie 2017, postat pe site-ul web SEER, aprilie 2018.

Pinho DF şi colab. Tomografia computerizată PET şi medicina de precizie în adenocarcinomul pancreatic şi tumorile neuroendocrine pancreatice. PET Clin. 2017 Oct;12(4):407-21. [PMID: 28867112]

Whitcomb DC şi colab. Genetică şi teste genetice în cancerul pancreatic. Gastroenterologie. 2015 Oct;149(5):1252-64. [PMID: 26255042]

Wormann SM şi colab. Reţeaua imunitară în dezvoltarea şi progresia cancerului pancreatic. Oncogene. 2014 iunie 5;33(23):2956-67. [PMID: 23851493]

CAPITOL

16

Boala Renală

Rachel L. Perlman, MD, şi Michael Heung, MD, MS

Boala de rinichi contribuie în mod semnificativ la povara globală a bolii, atât în ţările în curs de dezvoltare, cât şi în cele dezvoltate. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor estimează că, în Statele Unite, mai mult de 10% dintre persoanele cu vârsta de 20 de ani şi peste (mai mult de 20 de milioane de persoane) au boală cronică de rinichi. În plus, mult mai mulţi oameni suferă anual de leziuni renale acute şi alte forme de boli de rinichi. Astfel, clinicienii de toate specialităţile vor întâlni pacienţi cu afecţiuni renale şi se cuvine să fim conştienţi de diferiţii factori de risc şi cauze ale bolii renale. Acest lucru este deosebit de important pentru că, cu o depistare precoce şi un management adecvat, majoritatea formelor de boală renală pot fi tratate pentru a preveni sau cel puţin a încetini rata progresiei către insuficienţă renală sau alte complicaţii.

Rinichii au un rol crucial în filtrarea sângelui şi o gamă largă de boli ale altor sisteme de organe şi boli sistemice se pot manifesta în rinichi. De exemplu, boala renală este o prezentare proeminentă a diabetului zaharat de lungă durată şi a hipertensiunii arteriale şi a tulburărilor autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic.

O provocare deosebită este că pacienţii sunt de obicei asimptomatici până când este prezentă insuficienţă renală relativ avansată. Nu există receptori de durere în substanţa rinichilor, astfel încât durerea nu este o plângere de prezentare proeminentă, cu excepţia acelor boli renale în care există implicarea ureterului (de exemplu, nefrolitiază) sau a capsulei renale (de exemplu, carcinomul renal). În stadiile incipiente ale bolii renale, pacienţii pot prezenta doar anomalii ale volumului sau compoziţiei urinei (de exemplu, prezenţa globulelor roşii şi/sau proteinelor). Mai târziu, pot manifesta simptome sistemice şi semne de pierdere a funcţiei renale (de exemplu, edem, supraîncărcare cu lichide, anomalii electrolitice, anemie). În funcţie de natura bolii renale, acestea pot evolua pentru a prezenta o gamă largă de complicaţii cronice rezultate din funcţia renală inadecvată.

Rinichii joacă roluri multiple în organism, inclusiv filtrarea sângelui, metabolismul şi excreţia compuşilor endogeni şi exogeni şi funcţiile endocrine. Poate cel mai semnificativ, rinichii sunt regulatorii primari ai echilibrului de lichide, acido-baze şi electroliţi în organism, iar această pereche remarcabilă de organe menţine homeostazia într-o gamă largă de modificări dietetice şi de mediu. O înţelegere a fiecăruia dintre aceste roluri este necesară pentru a lumina baza patofiziologică din spatele numeroaselor manifestări ale bolii renale.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele cauze importante ale bolii renale?

Care sunt unele consecinţe ale insuficienţei renale?

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A RINCHIULUI

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI BIOLOGIE CELULARĂ

Un atribut remarcabil al rinichilor este capacitatea lor de a menţine homeostazia în timp ce funcţionează într-o gamă largă de disponibilităţi de apă şi sare din mediu. De exemplu, rinichii au capacitatea de a excreta apă liberă în peştii de apă dulce, cantităţi foarte variate de apă şi substanţă dizolvată la om şi o urină extrem de concentrată la şobolanul-cangur, care îşi poate trăi întreaga viaţă fără acces la apă. Rinichii sunt o pereche de organe încapsulate situate în zona retroperitoneală (Figura 16-1). O arteră renală intră şi o venă renală iese din fiecare rinichi la nivelul hilului. Aproximativ 20% din debitul cardiac ajunge la rinichi. Sângele este filtrat în rinichi, eliminând deşeurile - în special ureea şi compuşii care conţin azot - şi reglând electroliţii extracelulari şi volumul intravascular. Deoarece fluxul sanguin renal este de la cortex la medular şi deoarece medulara are o rată relativ scăzută de flux sanguin pentru o rată ridicată de activitate metabolică, tensiunea normală de oxigen în medulară este mai mică decât în alte părţi ale rinichiului. Acest lucru face ca medulara să fie deosebit de susceptibilă la leziuni ischemice.

Nefronul este unitatea structurală şi funcţională de bază a rinichiului. Fiecare nefron este format dintr-un smoc de capilare numit glomerul, locul în care sângele este filtrat şi un tub renal din care sunt recuperate apa şi sărurile din filtrat (Figura 16-2). Fiecare rinichi uman are aproximativ 1 milion

nefroni.

Cortexul -

medulara -

Piramidele medulare (papilele)

Pelvis -

Ureterul

Medulara

Vasa recta

Artera şi vena interlobară

Capsula lui Bowman Artera interlobulară

Glomerul —=

Arteră şi venă arcuată

Conducta colectoare

Tubuli contorţi proximali şi distali

Artera şi vena renală

Stratul parietal de

B Arteriola eferentă

Capsula lui Bowman

Tubul renal distal

Celulele mezangiale

Membrana bazala

Macula densa

Arteriola aferentă

strat)

Capilar

Globule roşii

Celula endotelială

FIGURA 16-2 Structurile rinichiului. A: Repere ale rinichiului normal. B: Glomerul şi capilarul glomerular. C: Structura detaliată a glomerulului şi a membranei de filtrare glomerulară compusă din celulă endotelială, membrană bazală şi podocit. Reţineţi că, pentru claritate, tubul distal este separat de glomerul în A; cu toate acestea, adevărata sa relaţie anatomică, care este esenţială pentru funcţia fiziologică, este ilustrată în B. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Un glomerulus este format dintr-o arteriolă aferentă şi una eferentă şi un smoc intermediar de capilare căptuşite cu celule endoteliale şi acoperite cu celule epiteliale care formează un strat continuu cu cele ale capsulei Bowman şi tubului renal. Spaţiul dintre capilarele din glomerul se numeşte mezangiu. Materialul care cuprinde o membrană bazală este situat între celulele endoteliale ale capilarului şi celulele epiteliale glomerulare (pe cealaltă parte a membranei bazale) (Figura 16-2C).

O examinare mai atentă a histologiei glomerulare şi a biologiei celulare relevă caracteristici unice care nu se găsesc în majoritatea capilarelor periferice (vezi Figura 16-2). Mai întâi, endoteliul capilar glomerular este fenestrat (vezi Figura 16-2C). Cu toate acestea, deoarece

celulele endoteliale au un strat de glicoproteine încărcate negativ şi glicozaminoglicani, ele exclud în mod normal proteinele plasmatice, cum ar fi albumina. Pe cealaltă parte a membranei bazale glomerulare se află celulele epiteliale. Denumite podocite din cauza numeroaselor lor extensii, sau procese ale picioarelor, aceste celule sunt conectate între ele prin desmozomi modificaţi.

Mezangiu este o prelungire a membranei bazale glomerulare, dar este mai puţin dens şi este format din două tipuri de celule distincte: celule glomerulare intrinseci şi macrofage tisulare. Ambele tipuri de celule contribuie la dezvoltarea bolii glomerulare mediate imun prin producerea şi răspunsul la citokine, cum ar fi factorul de creştere transformator-p (TGF-p).

Înţelegerea organizării complexe a glomerulului este crucială pentru înţelegerea funcţiei renale normale şi, de asemenea, a caracteristicilor diferitelor boli glomerulare. Astfel, în unele condiţii, complexele imune se pot acumula sub celulele epiteliale, în timp ce în altele, se pot acumula sub celulele endoteliale. De asemenea, deoarece celulele imune nu sunt capabile să traverseze membrana bazală glomerulară, depunerea complexului imun sub celulele epiteliale nu este în general însoţită de o reacţie inflamatorie celulară (vezi discuţia ulterioară).

Tubul renal însuşi are o serie de regiuni structurale diferite: tubul contort proximal, din care sunt recuperaţi majoritatea electroliţilor şi a apei; bucla lui Henle; şi un tubul contort distal şi un canal colector (Figura 16-3), unde urina este concentrată şi se fac modificări suplimentare de electroliţi şi apă ca răspuns la controlul hormonal.

FIGURA 16-3 Aportul vascular al nefronilor corticali şi juxtamedulari. (Redesenat, cu

permisiunea, de la Pitts RF. Fiziologia rinichilor şi a fluidelor corporale, ed. a III-a. Year Book, 1963. Copyright © Elsevier.)

FIZIOLOGIE

Filtrarea glomerulară şi resorbţia tubulară

La un adult normal, cu doi rinichi complet funcţionali, se generează aproximativ 100-120 ml/min de filtrat glomerular. Limita de masă aproximativă a substanţelor pentru filtrare este de 70 kDa. Cu toate acestea, substanţele mai mici decât aceasta sunt adesea reţinute, fie din cauza efectelor sarcinii electrice, fie pentru că sunt strâns legate de alte proteine, oferindu-le o dimensiune efectivă mai mare.

După filtrarea la nivelul glomerulului, are loc o reabsorbţie extinsă a substanţelor filtrate de-a lungul reţelei tubulare renale. Gradul de reabsorbţie variază în funcţie de substanţă şi de localizarea anatomică în tubuli, permiţând astfel reglarea diferenţială a componentelor

constitutive. Majoritatea (60-70%) Na+ filtrat – şi, în condiţii normale, aproape tot K+ şi glucoza – este resorbită activ din lichidul tubular prin mecanisme de co-transportatori în tubul proximal. Apa este resorbită pasiv şi de-a lungul gradienţilor osmotici stabiliţi prin reabsorbţia Na+. Pe lângă absorbţie, o serie de substanţe sunt secretate în lichidul tubular prin acţiunea transportorilor de-a lungul tubului renal. Exemple de substanţe secretate includ anioni organici şi cationi, cum ar fi creatinina, histamina şi multe medicamente şi toxine.

În mod normal, aproximativ 30 ml/min de filtrat izotonic sunt livrate în bucla Henle, unde un mecanism multiplicator în contracurent realizează concentrarea urinei. Ansa lui Henle trece în medula rinichiului, unde secreţia de Na+ din celulele din membrul ascendent gros stabileşte un gradient de concentraţie hipertonic pentru a reabsorbi apa din fluidul tubular prin celulele membrului descendent.

În circumstanţe normale, nu mai mult de 5-10 ml/min de filtrat glomerular sunt livrate în conductele colectoare. Absorbţia apei în canalele colectoare are loc direct prin canalele de apă controlate de vasopresină (cunoscută şi sub numele de hormon antidiuretic [ADH]). Sub controlul aldosteronului, resorbţia Na+ din lichidul tubular şi transportul K+ şi H+ în lichidul tubular au loc în diferite tipuri de celule din canalele colectoare renale. Chiar dacă se ocupă cu mai puţin de o zecime din filtratul glomerular total, canalul colector este locul reglării volumului urinar şi locul în care se realizează echilibrul apei, Na+, acido-bazic şi K+. Rolul crucial al canalului colector în reglarea funcţiei renale depinde de două caracteristici. În primul rând, canalul colector este sub control hormonal, spre deosebire de tubul proximal, ale cărui acţiuni sunt în general o funcţie simplă a volumului şi compoziţia fluidului tubular şi a transportatorilor activi constitutiv. În al doilea rând, canalul colector este ultima regiune a tubului renal traversată înainte ca restul de 1-2 ml/min din filtratul glomerular original să iasă în uretere sub formă de urină.

Reglarea renală a tensiunii arteriale şi a volumului sanguin

Rinichiul joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale prin efectul lor asupra echilibrului Na+ şi hidric, care sunt determinanţi majori ai tensiunii arteriale. În primul rând, concentraţia de Na+ în lichidul tubular proximal este detectată la macula densa (vezi Figura 16-2), parte a aparatului juxtaglomerular. Aparatul juxtaglomerular evaluează şi presiunea de perfuzie a sângelui, un indicator important al stării volumului intravascular în circumstanţe normale. Prin acţiunea acestor doi senzori, fie Na+ scăzut, fie presiunea de perfuzie scăzută acţionează ca un stimul pentru eliberarea reninei. Renina, o protează produsă în celulele juxtaglomerulare, scindează angiotensinogenul din sânge pentru a genera angiotensină I, care este apoi scindată în angiotensină II de către enzima de conversie a angiotensinei (ACE). Angiotensina II creşte tensiunea arterială prin declanşarea directă a vasoconstricţiei şi prin stimularea producţiei şi secreţiei de aldosteron în cortexul suprarenal, având ca rezultat retenţia de Na+ şi apă de către canalul colector (vezi capitolul 21). Toate aceste efecte extind lichidul extracelular (ECF) şi, prin urmare, presiunea de perfuzie renală, completând o buclă de feedback negativ homeostatic care atenuează

stimulul inițial pentru eliberarea de renină. Cu toate acestea, aceste mecanisme pot fi, de asemenea, dezadaptative și pot contribui la patofiziologia diferitelor stări de boală.

În special, declanșatorul care activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron este semnalul fiziologic al volumului circulant efectiv scăzut, care poate să nu fie sinonim cu volumul total scăzut al corpului. Stările edematoase (de exemplu, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză) se dezvoltă datorită unui factor fiziopatologic care favorizează mișcarea lichidului din spațiul intravascular și în interstițiu sau spații terțe (de exemplu, cavitatea peritoneală, spațiul pleural). În cazul insuficienței cardiace, acest factor este o componentă hidrostatică crescută legată de congestia cardiacă. În sindromul nefrotic, este o scădere a presiunii oncotice din cauza unei pierderi de proteine în urină. În ciroză, poate exista o combinație de presiuni oncotice mai scăzute din scăderea producției de proteine și creșterea presiunii hidrostatice din congestia hepatică, ceea ce duce la distanțarea a treia a lichidului. În toate aceste condiții, volumul circulant efectiv scăzut rezultat semnalează rinichilor să rețină progresiv Na+ și apă până când se stabilește un nou echilibru între spațiul vascular și spațiul interstițial.

Un alt declanșator care activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron este boala renovasculară, o cauză importantă a hipertensiunii arteriale secundare. În boala renovasculară, o anomalie vasculară fixă în circulația arterială renală (cel mai frecvent ateroscleroza) are ca rezultat afectarea fluxului sanguin, generând semnalul pentru un volum circulant efectiv scăzut în ciuda unui volum circulant normal. Activarea rezultată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la hipertensiune arterială datorită efectelor vasculare directe ale angiotensinei și datorită volumului circulant crescut rezultat din creșterea reabsorbției Na+ mediată de aldosteron.

Depleția volumului intravascular declanșează, de asemenea, eliberarea de vasopresină. Receptorii din corpul carotidian și din alte părți simt o scădere a tensiunii arteriale și activează căile neuronale autonome, inclusiv fibrele care merg la hipotalamus, unde eliberarea vasopresinei este controlată. Vasopresina este eliberată și călătorește prin fluxul sanguin în tot corpul. La nivelul canalului colector, vasopresina facilitează introducerea canalelor de apă în membranele celulare, permițând reabsorbția pasivă a apei libere pe baza gradientului osmotic interstițial medular. Capitolul 19 oferă discuții suplimentare despre echilibrul apei și rolul vasopresinei.

Reglarea renală a echilibrului acido-bazic

Alături de sistemul pulmonar, rinichii joacă un rol primordial în homeostazia acido-bazică. În condiții normale, pH-ul sângelui arterial este menținut în intervalul 7,35-7,45 printr-un sistem tampon în care bicarbonatul joacă un rol cheie:

De exemplu, o scădere a pH-ului (creşterea concentraţiei de H+) duce la o creştere a CO2, care poate fi expirat din plămâni. Acest efect de tamponare imediat epuizează rezervele de bicarbonat ale organismului. Ulterior, rinichii excretă H+ suplimentar şi astfel servesc la umplerea depozitelor de bicarbonat. În acest sistem, răspunsul pulmonar la un dezechilibru acido-bazic este rapid (de la secunde la minute), în timp ce răspunsul rinichilor este întârziat (de la ore la zile). Cu toate acestea, plămânii pot excreta doar acizi volatili, iar eliminarea acizilor nevolatili („fixi") se bazează pe rinichi.

În timpul ingerării unei diete zilnice normale, oamenii generează o încărcătură acidă obligatorie prin metabolismul proteic. Pentru a menţine homeostazia, această încărcătură acidă este excretată de rinichi. Locul principal de excreţie a acidului este canalul colector distal, unde H+ este secretat în lumenul tubular, unde se combină în primul rând cu amoniacul (NH3) pentru a forma amoniu (NH4+), care este ulterior excretat în urină.

Pe lângă excreţia acidă, rinichii reglează echilibrul acido-bazic prin reabsorbţia şi regenerarea bicarbonatului, în primul rând în tubul proximal. O perspectivă asupra rolurilor funcţionale ale tubilor renali proximali şi distali în menţinerea echilibrului acido-bazic poate fi văzută în caracteristicile clinice ale diferitelor forme de acidoză tubulară renală (Tabelul 16-1).

TABELUL 16-1 Caracteristicile acidozei tubulare renale.

Acidoza metabolică este o afecţiune comună şi potenţial severă care necesită o evaluare atentă în cadrul clinic. Mai multe mecanisme pot duce la dezvoltarea acidozei metabolice. În primul rând, producţia în exces de acizi endogeni poate depăşi capacitatea rinichilor de a excreta H+. Acest lucru poate apărea în insuficienţa renală avansată, deoarece capacitatea rinichilor de a genera amoniu este diminuată. În schimb, acidoza metabolică se poate dezvolta din producţia în exces de acizi endogeni chiar şi în faţa funcţiei renale intacte (de exemplu, în acidoza lactică din ischemia tisulară sau în cetoacidoza diabetică). În al doilea rând, acidoza metabolică poate rezulta din ingestia de acizi exogeni (de exemplu, în intoxicaţia cu metanol sau etilenglicol, care sunt metabolizaţi în acid formic şi, respectiv, acid oxalic). În al treilea rând, acidoza metabolică se poate dezvolta prin pierderea de bicarbonat, care poate apărea ca urmare a unei incapacităţi de reabsorbţie a bicarbonatului în rinichi (adică, acidoza tubulară renală proximală) sau din pierderea gastrointestinală (GI) a lichidelor bogate în bicarbonat (de exemplu, diaree severă, fistulă pancreatică). În al patrulea rând, administrarea unor cantităţi mari de soluţie sărăcită în bicarbonat (cum ar fi soluţia salină normală 0,9%) la pacienţi poate duce la o acidoză diluţională.

Reglarea renală a echilibrului de potasiu

Echilibrul de potasiu este reglat în primul rând în ductul colector distal, unde este secretat în lumen ca răspuns la reabsorbţia Na+ mediată de aldosteron. Prin urmare, aldosteronul este principalul regulator hormonal al K+. Într-adevăr, pe lângă stimulul mediat de angiotensină discutat mai sus, hiperkaliemia este un semnal pentru eliberarea de

aldosteron, în timp ce hipopotasemia oferă feedback negativ pentru o astfel de eliberare (vezi capitolul 21). Capacitatea rinichilor de a regla echilibrul K+ este astfel încât excreţia de K+ poate fi reglată pentru a depăşi chiar şi cantitatea filtrată în glomerul.

Hipokaliemia se poate dezvolta din trei mecanisme principale: deplasarea K+ din compartimentele extracelulare către compartimentele intracelulare (de exemplu, alcaloză, utilizarea terapiei cu agonist p), pierderi extrarenale (de exemplu, diaree) sau pierderi renale. În general, livrarea crescută de Na+ către tubii distali/canalul colector va duce la creşterea secreţiei de K+, cele mai frecvente cauze ale pierderii renale de K+ fiind utilizarea diuretică şi kaliureza osmotică. Hiperaldosteronismul, fie aldosteronismul primar de la o tumoare suprarenală (de exemplu, sindromul Conn), fie hiperaldosteronismul secundar (de exemplu, hiperreninemic), se prezintă frecvent cu hipokaliemie din cauza reabsorbţiei necontrolate de Na+ cu secreţia rezultată atât de K+ cât şi de H+. Prin urmare, prezentarea clinică a hipokaliemiei cu hipertensiune arterială şi alcaloză metabolică ar trebui să determine o evaluare a stării de exces de aldosteron. Capitolul 21 oferă o discuţie suplimentară despre rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în reglarea potasiului şi a volumului intravascular.

Hiperkaliemia poate apărea din schimbarea extracelulară a potasiului (de exemplu, acidoză), eliberare celulară de potasiu (de exemplu, hemoliză), creşterea ingestiei de potasiu sau scăderea excreţiei renale de potasiu (de exemplu, insuficienţă renală sau insuficienţă renală). De asemenea, numeroase medicamente pot interfera cu excreţia renală de K+.

Reglarea renală a metabolismului Ca2+

Rinichiul joacă un număr de roluri importante în homeostazia Ca2+ şi fosfat. În primul rând, rinichiul este locul 1a-hidroxilării sau 24-hidroxilării 25-hidroxicolecalciferolului, metabolitul hepatic al vitaminei D3. Aceasta produce calcitriol (1,25-dihidroxi vitamina D), forma biologic activă a vitaminei D care creşte absorbţia Ca2+ din intestin. În al doilea rând, rinichiul este un loc de acţiune al hormonului paratiroidian (PTH), ceea ce duce la retenţia de Ca2+ şi pierderea de fosfat în urină. Capitolul 17 oferă o discuţie suplimentară despre rolul rinichiului în homeostazia Ca2+ şi fosfat.

Reglarea renală a eritropoiezei

Rinichiul este locul principal de producere a hormonului eritropoietina, care stimulează producţia de măduvă osoasă şi maturarea globulelor roşii. Semnalul pentru producţia de eritropoietină este considerat a fi nivelul de oxigenare a sângelui, care este monitorizat în rinichi. În cazul insuficienţei renale progresive, capacitatea de a produce eritropoietină devine afectată şi se poate dezvolta anemie. Anemia începe de obicei să apară atunci când rata de filtrare glomerulară (GFR) a scăzut la 30-45 ml/min sau mai puţin şi este observată aproape universal la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. Deşi frecventă, anemia bolii cronice de rinichi este un diagnostic de excludere. Deficienţa de fier şi alte anomalii subiacente trebuie investigate şi corectate dacă este posibil. Tratamentul primar al anemiei

severe a bolii cronice de rinichi este terapia de substituţie hormonală cu un analog recombinant al eritropoietinei. Capitolul 6 oferă o discuţie suplimentară despre rolul eritropoietinei în reglarea masei globulelor roşii.

Reglarea funcţiei renale

Există o varietate de mecanisme fizice, hormonale şi neuronale prin care funcţiile rinichilor sunt controlate. Vasopresina, împreună cu fizica multiplicatorului contracurent din bucla lui Henle şi interstiţiul medular hipertonic, face posibilă concentrarea urinei în condiţii normale. Acest lucru conferă rinichiului sănătos capacitatea de a menţine homeostazia fluidelor în condiţii foarte diverse (prin generarea fie a unei urine concentrate, fie diluate, în funcţie de faptul dacă organismul are nevoie să conserve sau să elimine sare şi apă).

Feedback-ul TUbuloglomerular se referă la capacitatea rinichiului de a regla RFG ca răspuns la concentraţia de solut în tubul renal distal. Atunci când o concentraţie excesivă de Na+ în lichidul tubular este detectată de macula densă, se declanşează vasoconstricţia arteriolară aferentă. Acest lucru scade RFG, astfel încât tubul renal are o încărcătură mai mică de solut pe unitatea de timp, permiţând Na+ să fie recuperat mai eficient din fluidul tubular. O varietate de substanţe vasoactive, inclusiv adenozina, prostaglandinele, oxidul nitric şi peptidele precum endotelina şi bradikinina, contribuie la controlul umoral al feedback-ului tubuloglomerular.

O altă provocare importantă pentru rinichi este reglarea fluxului sanguin cortical versus medular renal. Fluxul sanguin cortical renal trebuie să fie suficient pentru a menţine un GFR suficient de ridicat pentru a curăţa eficient deşeurile excretate pe cale renală, fără a depăşi capacitatea tubilor renali de reabsorbţie a substanţelor dizolvate. De asemenea, fluxul sanguin medular trebuie reglat îndeaproape. Fluxul sanguin medular excesiv poate perturba gradientul osmolar realizat prin mecanismul de schimb în contracurent. Fluxul sanguin medular insuficient poate duce la leziuni anoxice ale tubului renal. Din perspectiva nefronilor individuali, redistribuirea fluxului sanguin de la cortex la medulare implică furnizarea de sânge (şi, prin urmare, oxigen) acelor nefroni cu bucle lungi de Henle care se scufundă în medularul interioară.

Adaptările rinichilor la leziuni pot fi, de asemenea, gândite ca o formă de reglare. Astfel, pierderea nefronului are ca rezultat hiperfiltrarea glomerulară compensatorie (GFR crescut per nefron) şi hipertrofie renală. Deşi hiperfiltrarea poate fi adaptativă pe termen scurt, permiţând menţinerea RFG renală totală, ea a fost implicată ca un eveniment incitant comun în distrugerea ulterioară a nefronului dintr-o varietate de cauze.

Există şi alte adaptări importante clinic la leziuni. Perfuzia renală slabă din orice cauză are ca rezultat răspunsuri care îmbunătăţesc perfuzia prin vasodilataţie arteriolară aferentă şi vasoconstricţie arteriolară eferentă ca răspuns la indicii hormonale şi neuronale. Aceste efecte de reglare sunt întărite de intrările care detectează echilibrul Na+. Modificarea echilibrului Na+ este o altă modalitate de a influenţa tensiunea arterială şi, prin urmare, presiunea de perfuzie renală. Inervaţia simpatică de către nervii renali influenţează

eliberarea de renină. Prostaglandinele renale joacă un rol important în vasodilataţie, în special la pacienţii cu perfuzie renală deficitară cronică.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt părţile nefronului şi ce rol joacă fiecare în funcţia renală?

Cum este reglată funcţia renală?

Care sunt funcţiile neexcretorii ale rinichiului?

Care sunt relaţiile, dacă există, între fiecare funcţie nonexcretorie numită anterior şi rolul rinichilor în reglarea fluidelor, electroliţilor şi a tensiunii arteriale?

PREZENTARE GENERALĂ A BOLII RENALE

ALTERĂRI ALE STRUCTURII RINCHII

FUNCȚIE ÎN BOLĂ

Boala renală poate fi clasificată fie după locul leziunii (de exemplu, glomerulopatie vs. boală tubulointerstiţială), fie după natura factorilor care duc la apariţia bolii renale (de exemplu, imunologică, metabolică, infiltrativă, infecţioasă, hemodinamică, toxică).

Boala glomerulară poate fi clasificată în continuare în funcţie de prezentarea clinică. Astfel, unele tulburări prezintă proteinurie profundă, dar nu există dovezi ale unei reacţii inflamatorii celulare (tulburări nefrotice), în timp ce altele au grade variabile de proteinurie asociate cu celule roşii şi albe din sânge în urină (tulburări nefritice).

Tulburările nefrotice prezintă de obicei depunere de complex imun la nivelul sau sub celulele epiteliale, adesea cu modificări morfologice în procesele piciorului (Figura 16-4). Acest lucru reflectă probabil deteriorarea naturii selective a filtrului glomerular (de exemplu, prin formarea complexului imun) sau depunerea de complexe preformate, în unele cazuri cu activarea complementului, dar fără activarea concomitentă a unui răspuns imun celular. Deşi lipsa unui răspuns imun celular poate limita daunele provocate, ea încetineşte şi rezolvarea tulburării, proteinuria având nevoie de luni sau ani pentru a se rezolva chiar şi atunci când boala de bază a fost adusă sub control.

FIGURA 16-4 Anatomia unui capilar glomerular normal este prezentată în stânga. Observaţi endoteliul fenestrat (EN), membrana bazală glomerulară (GBM) şi epiteliul cu procesele piciorului (EP). Mezangiul este compus din celule mezangiale (MC) inconjurate de matrice extracelulara (MM) in contact direct cu endoteliul. Ultrafiltrarea are loc prin peretele glomerular şi prin canalele din matricea mezangială în spaţiul urinar (US). Localizarea tipică a depozitelor imune şi a altor modificări patologice este descrisă în dreapta. (1) Depozite subepiteliale uniforme ca în nefropatia membranoasă. (2) Depozite subepiteliale mari, neregulate sau

„cocoaşe" observate în glomerulonefrita acută postinfecţioasă. (3) Depozite subendoteliale ca în glomerulonefrita lupică proliferativă difuză. (4) Depozite mezangiale caracteristice nefropatiei imunoglobulinei A. (5) Legarea anticorpilor de membrana bazală glomerulară (ca în sindromul Goodpasture) nu produce depozite vizibile, dar se observă un model liniar neted pe imunofluorescenţă. (6) Stergerea proceselor epiteliale a piciorului este comună în toate formele de leziune glomerulară cu proteinurie.

Tulburările nefritice prezintă depozite de complex imun fie într-o localizare subendotelială, fie în membrana bazală glomerulară sau mezangiu (vezi Figura 164). Sistemul imunitar celular are acces facil la toate aceste locaţii, iar reacţia inflamatorie rezultată poate fi o „sabie cu două tăişuri". Astfel, atunci când procesul de bază poate fi controlat, fagocitoza depozitelor subendoteliale accelerează recuperarea. Pe de altă parte, un răspuns inflamator necontrolat sau prelungit poate duce la un grad mai mare de distrugere a arhitecturii glomerulare, în parte din cauza producţiei şi acţiunii locale a citokinelor.

Regiunile specifice ale rinichiului sunt deosebit de susceptibile la anumite tipuri de leziuni: (1) Factorii hemodinamici care reglează fluxul sanguin au efecte profunde asupra rinichiului, atât pentru că RFG, un determinant primar al funcţiei renale, depinde de fluxul sanguin renal, cât şi pentru că rinichiul este susceptibil la leziuni hipoxice; (2) medula renală este un mediu cu tensiune scăzută în oxigen, ceea ce o face foarte susceptibilă la leziuni ischemice; şi (3) glomerulul este filtrul iniţial de sânge care intră în rinichi şi, prin urmare, este un loc proeminent al leziunilor legate de depunerea complexului imun şi fixarea complementului.

O schemă de organizare utilă care combină luarea în considerare atât a locului, cât şi a cauzei bolii renale în abordarea pacienţilor cu insuficienţă renală nouă este de a clasifica mai întâi cauza insuficienţei renale a pacientului ca prerenală, intrarenală sau postrenală şi apoi de a subdiviza fiecare dintre aceste categorii în funcţie de cauze specifice şi locaţii anatomice (Tabelul 16-2).

TABELUL 16—2 Boli de rinichi în funcţie de locul leziunii.

MANIFESTĂRI ALE FUNCŢIEI RENICALE ALTERATE

Scăderea funcţiei renale duce la o acumulare de uree şi la incapacitatea de a menţine echilibrul electrolitic, apei şi acido-bazic. Eşecul de a excreta în mod adecvat ureea, manifestată ca o creştere progresivă a azotului ureic din sânge (BUN), creatininei serice şi a altor toxine prost definite, are ca rezultat uremie (vezi Boală cronică de rinichi, mai jos). Uremia este un sindrom caracterizat printr-o constelaţie de simptome, constatări ale

examenului fizic şi anomalii de laborator (Tabelul 16-3), probabil cauzate de acumularea uneia sau mai multor toxine necaracterizate. În absenţa unui clearance renal adecvat, ingerarea unor cantităţi în exces de Na+, K+, apă sau acizi duce la anomalii electrolitice, de volum şi acido-bazice care pot pune viaţa în pericol. În plus, ingestia în exces de Na+ la un pacient cu insuficienţă renală are ca rezultat extinderea volumului intravascular, care la rândul său poate duce la hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă.

TABEL 16-3 Anomalii clinice în uremie.1

„Practic toate anomaliile cuprinse în acest tabel sunt complet inversate în timp prin transplantul renal cu succes. Răspunsul acestor anomalii la hemodializă sau terapia de dializă peritoneală este mai variabil. I denotă o anomalie care de obicei se ameliorează cu un program optim de dializă şi terapie aferentă. P denotă o anomalie care tinde să persistă sau chiar să progreseze, în ciuda unui program optim. D denotă o anomalie care se dezvoltă numai după iniţierea terapiei de dializă.

Reproduce, cu permisiune, din Bargman JM et al. Boala cronică de rinichi. În: Longo D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 18-a. McGraw-Hill, 2012.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce caracteristici ale diferitelor părţi ale nefronului îl fac deosebit de susceptibil la anumite tipuri de leziuni?

8. Ce este uremia şi care sunt cele mai proeminente simptome şi semne ale ei?

FIZIOLOGIA RENALELOR SELECTATE

BOLI

LEZIUNEA RENALE ACUTĂ

Prezentare clinică

Leziunea renală acută este un sindrom caracterizat printr-o deteriorare rapidă a funcţiei renale (de obicei în câteva zile până la o săptămână), care are ca rezultat acumularea de deşeuri azotate în sânge care ar fi în mod normal excretate prin urină. Pacientul prezintă o creştere rapidă a BUN (adică, azotemie) şi a creatininei serice. În funcţie de cauză şi de momentul în care pacientul vine la asistenţă medicală, pot exista şi alte caracteristici de prezentare (Tabelul 16-4). Astfel, scăderea volumului de urină (oligurie) este frecventă, dar nu întotdeauna. Volumul urinei poate fi normal devreme sau chiar în orice moment în formele mai uşoare de leziune renală acută. Pacienţii care se prezintă relativ târziu pot prezenta oricare dintre manifestările clinice descrise mai târziu.

TABEL 16—4 Baza de date iniţială clinică şi de laborator pentru definirea sindroamelor majore în nefrologie.

Reproduce, cu permisiune, din Lin J et al. Azotemie şi anomalii urinare. În: Longo De etal, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 18-a. McGraw-Hill, 2012.

Definiţia cea mai larg acceptată a leziunii renale acute este o creştere a creatininei serice cu 0,3 mg/dL sau mai mult într-o perioadă de 48 de ore sau o scădere a debitului de urină la mai puțin de 0,5 ml/kg/h timp de cel puțin 6 ore. Cu toate acestea, la pacienții care dezvoltă leziuni renale acute în afara cadrului spitalicesc, evoluția în timp a creşterii creatininei serice poate fi dificil de stabilit şi poate fi necesar un diagnostic empiric.

Etiologie

Tabelul 16-5 prezintă cauzele majore ale leziunii renale acute.

TABELUL 16—5 Cauze majore ale leziunii renale acute.

ANCA, un anticorp citoplasmatic ti-neutru; GBM, membrană bazală glomerulară.

Modificat, cu permisiunea, de la Andersen RJ et al. Insuficienţă renală acută. În: Wilson JD et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. a XII-a. McGraw-Hill, 1991.

Cauze prerenale

După cum demonstrează ecuaţia Starling, filtrarea prin glomerul este determinată de presiunile hidrostatice şi oncotice atât în capilarul glomerular, cât şi în lumenul tubular din jur, aşa cum este descris de următoarea relaţie:

Filtrare = KJP - P] - o[tt - n]

1 1 C c

Kf şi o sunt constante determinate de permeabilitatea unui glomerul dat şi, respectiv, de contribuția efectivă a presiunii osmotice; Pc = presiune hidrostatică intracapilară; nc = presiune oncotică intracapilară; Pt = presiune hidrostatică intratubulară; iar nt = presiunea oncotică intratubulară. Perturbațiile în oricare dintre factorii de mai sus pot altera filtrarea renală. De o importanţă deosebită este presiunea hidrostatică intracapilară, care este determinată de fluxul sanguin relativ în şi din capilarul glomerular. Un rinichi normal are capacitatea unică de a autoregla fluxul sanguin atât în interiorul cât şi în afara capilarului glomerular prin modificări ale rezistenței arteriolelor aferente şi eferente într-o gamă largă de tensiuni arteriale sistemice. (Cele mai multe paturi capilare posedă doar capacitatea de a regla fluxul sanguin în pat.) Fluxurile relative inferioare în glomerul cu scăderea fluxului sanguin renal sau constricţia arterei aferente pot scădea presiunea hidrostatică intracapilară şi pot diminua filtrarea. De asemenea, fluxurile relative mai mari din glomerul cu dilatarea arterei eferente pot, de asemenea, să scadă presiunea hidrostatică intracapilară.

În ciuda capacității rinichiului de a autoregla și de a menține RFG, o depleție mai avansată a volumului poate duce la dezvoltarea azotemiei. Acest lucru poate rezulta din pierderi excesive de volum (de origine renală, gastrointestinală sau cutanată), aport scăzut de lichide sau volum circulant efectiv scăzut. Un exemplu al acesteia din urmă este insuficiența cardiacă decompensată cu debit cardiac scăzut și perfuzia renală diminuată (numit sindrom cardiorenal).

Medicamentele sunt o altă cauză importantă a leziunii renale acute prerenale. Unii pacienți care sunt dependenți de vasodilatația mediată de prostaglandine pentru a menține perfuzia renală pot dezvolta insuficiență renală în urma ingerării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). În mod similar, pacienții cu hipoperfuzie renală (de exemplu, boală renovasculară) care sunt dependenți de vasoconstricția mediată de angiotensină II a arteriolelor renale eferente pentru a menține presiunea de perfuzie renală pot dezvolta leziuni renale acute la ingerarea inhibitorilor ECA.

Cauze intrarenale

Cauzele intrarenale ale leziunii renale acute pot fi împărțite în continuare în boli inflamatorii specifice (de exemplu, vasculită, glomerulonefrită [GN], leziuni induse de medicamente) și necroză tubulară acută rezultată din mai multe cauze (inclusiv ischemie și leziuni toxice endogene sau exogene).

Printre cauzele intrarenale notabile sunt efectele toxice ale antibioticelor aminoglicozide și rabdomiolizei, în care mioglobina, eliberată în fluxul sanguin după o leziune prin zdrobire a mușchilor, precipită în tubii renali. Toxicitatea medicamentului poate fi atenuată prin monitorizarea atentă a funcției renale în timpul terapiei cu antibiotice, în special la pacienții vârstnici și la cei cu un anumit grad de compromis renal subiacent. Rabdomioliza poate fi detectată prin obținerea unui nivel seric al creatinkinazei la pacienții internați în spital cu traumatisme sau stare psihică alterată și poate fi atenuată prin menținerea unei diureze alcaline viguroase pentru a preveni precipitarea mioglobinei în tubuli.

Sepsisul este una dintre cele mai frecvente cauze ale leziunii renale acute, iar leziunea rezultă dintr-o combinație de factori prerenali și intrarenali. Factorul prerenal este hipoperfuzia renală din cauza rezistenței vasculare sistemice hipotensive și scăzute a stării septice. Componenta intrarenală poate fi o consecință a dereglării citokinelor care caracterizează sindromul sepsis (vezi capitolul 4), inclusiv niveluri sanguine crescute ale factorului de necroză tumorală, interleukina-1 și interleukina-6, care contribuie la inflamația intrarenale, scleroza și obstrucția. Pacienții cu sepsis sunt adesea expuși la medicamente nefrotoxice, cum ar fi antibioticele aminoglicozide sau contrastul intravenos iodat pentru imagistica tomografică computerizată.

Cauze postrenale

Cauzele postrenale ale leziunii renale acute sunt cele care au ca rezultat obstrucția tractului urinar, care poate apărea la orice nivel al tractului urinar. Obstrucția poate fi fie intrinsecă (de exemplu, nefrolitiază care provoacă obstrucție ureterală) fie extrinsecă (de exemplu,

masă retroperitoneală care comprimă un ureter). Pentru obstrucţia care are loc deasupra nivelului vezicii urinare, obstrucţia bilaterală este de obicei necesară pentru a provoca leziuni renale acute, cu excepţia cazului în care pacientul are un singur rinichi funcţional.

Patologie şi patogeneză

Indiferent de originea lor, toate formele de leziune renală acută, dacă nu sunt tratate, au ca rezultat necroză tubulară acută, cu desprinderea celulelor epiteliale care alcătuiesc tubul renal.

Mecanismele moleculare precise responsabile pentru dezvoltarea necrozei tubulare acute rămân necunoscute. Au fost propuse teorii care favorizează fie o bază tubulară, fie vasculară (Figura 16-5). Conform teoriei tubulare, resturile celulare oclud lumenul tubular, formând un gips care creşte presiunea intratubulară suficient pentru a compensa presiunea de perfuzie şi pentru a scădea sau a desfiinţa presiunea netă de filtrare. Teoria vasculară propune că scăderea presiunii de perfuzie renală din combinaţia dintre vasoconstricţia arteriolară aferentă şi vasodilataţia arteriolară eferentă reduce presiunea de perfuzie glomerulară şi, prin urmare, filtrarea glomerulară. Este posibil ca ambele mecanisme să acţioneze pentru a produce leziuni renale acute, variind ca importanţă relativă la diferiţi indivizi, în funcţie de cauza şi momentul prezentării. Studiile sugerează că o consecinţă a hipoxiei este adeziunea dezordonată a celulelor epiteliale tubulare renale, care are ca rezultat atât exfolierea lor, cât şi aderarea ulterioară la alte celule ale tubului, contribuind astfel la obstrucţia tubulară (vezi Figura 16-5). O altă consecinţă poate fi o dereglare a elementelor care fixează celulele tubulare împreună, rezultând o scurgere de filtrat din lumenul tubular şi o sortare anormală a canalelor transmembranare celulare necesare pentru funcţionarea normală a nefronului. Afectarea renală, fie că este cauzată de ocluzie tubulară sau de hipoperfuzie vasculară, este potenţată de starea hipoxică a medulei renale, care creşte riscul de ischemie. Cercetările au implicat citokinele şi peptidele endogene, cum ar fi endotelinele, şi reglarea producţiei lor ca posibile explicaţii pentru motivul pentru care, supuşi aceleiaşi insulte toxice, unii pacienţi dezvoltă leziuni renale acute, iar alţii nu şi de ce unii cu leziuni renale acute se recuperează, iar alţii nu. Se pare că aceşti produşi, împreună cu activarea complementului şi a neutrofilelor, măresc vasoconstricţia în medula renală deja ischemică şi, în acest fel, exacerbează gradul de leziune hipoxică care apare în leziunea renală acută.

FIGURA 16—5 Fiziopatologia leziunii renale acute induse de ischemie. Hipoxia medulară uşoară sau necomplicată are ca rezultat ajustări reflexe tubuloglomerulare care restabilesc suficienţa de oxigen medulară cu preţul diminuării funcţiei renale. Cu toate acestea, în cazul hipoxiei medulare renale extreme sau atunci când sunt asociate cu factori de complicare precum cei indicaţi în figură, se dezvoltă o leziune renală acută completă. Dacă leziunea renală acută este reversibilă sau ireversibilă, depinde de echilibrul factorilor reparatori şi de complicare. (IGF-1, factor de creştere asemănător insulinei 1; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian.)

Manifestări clinice

Leziunea renală acută poate contribui la o morbiditate semnificativă şi este un predictor independent al mortalităţii. Pacienţii internaţi într-un cadru de terapie intensivă care dezvoltă leziuni renale acute care necesită terapie de dializă au o rată a mortalităţii spitaliceşti de 5060%. Astfel, în ultimii ani, un efort semnificativ de cercetare s-a concentrat pe identificarea biomarkerilor specifici ai leziunii renale acute mai devreme în cursul spitalizării, înainte ca creatinina serică să fie crescută sau să scadă producţia de urină.

Simptomele iniţiale ale leziunii renale sunt de obicei oboseală şi stare de rău, probabil consecinţele timpurii ale pierderii capacităţii de a elimina apa, sare şi deşeuri prin rinichi. Mai târziu, se dezvoltă simptome şi semne mai profunde ale pierderii apei renale şi a capacităţii de excreţie a sărurilor: dispnee, ortopnee, râs, un al treilea zgomot cardiac proeminent (S3) şi edem periferic. Alterarea stării mentale reflectă efectul toxic al uremiei asupra creierului, cu niveluri crescute în sânge de deşeuri azotate şi acizi fixaţi.

Manifestările clinice ale injuriei acute ale rinichilor depind nu numai de cauză, ci şi de stadiul din istoria naturală a bolii la care pacientul vine la asistenţă medicală. Pacienţii cu hipoperfuzie renală (cauze prerenale ale leziunii renale acute) dezvoltă mai întâi azotemie prerenală (BUN crescut fără necroză tubulară), o consecinţă fiziologică directă a scăderii RFG. Cu un tratament adecvat, perfuzia renală poate fi de obicei îmbunătăţită, azotemia prerenală poate fi uşor inversată şi dezvoltarea necrozei tubulare acute poate fi prevenită. Fără tratament, azotemia prerenală poate evolua spre necroză tubulară acută. Recuperarea după necroza tubulară acută, dacă apare, va urma apoi un curs mai prelungit, potenţial necesitând dializă de susţinere înainte de restabilirea funcţiei renale adecvate.

O varietate de teste clinice pot ajuta la determinarea dacă un pacient cu semne de leziune renală acută se află în faza incipientă a azotemiei prerenale sau a progresat la necroză tubulară acută în general. Cu toate acestea, suprapunerea în prezentarea clinică de-a lungul continuumului dintre azotemia prerenală şi necroza tubulară acută este de aşa natură încât

rezultatele oricăruia dintre aceste teste trebuie interpretate în contextul altor constatări şi al istoricului clinic.

Poate că cea mai precoce manifestare a azotemiei prerenale este un raport crescut dintre BUN şi creatinina serică. În mod normal, 10-15:1, acest raport poate creşte la 20-30:1 în azotemia prerenală, cu o creatinine serică normală sau aproape normală. Dacă pacientul trece la necroză tubulară acută, acest raport poate reveni la normal, dar cu o creatinine serice crescută progresiv.

Analiza de urină este un test simplu şi ieftin care serveşte ca un instrument important în evaluarea iniţială a pacientului cu leziune renală acută. Prezenţa hematuriei şi proteinuriei ar trebui să determine o evaluare pentru GN. Nu există constatări anormale tipice în azotemia prerenală simplă, în timp ce gipsurile granulare, celulele epiteliale tubulare şi cele cu celule epiteliale sugerează necroză tubulară acută. Gipsurile se formează atunci când resturile din tubii renali (proteine, globule roşii, celule epiteliale) capătă forma cilindrică, cu margini netede a tubului. De asemenea, deoarece hipovolemia este un stimul pentru eliberarea vasopresinei (vezi capitolul 19), urina este concentrată maxim (până la 1200 mOsm/L) în azotemia prerenală. Cu toate acestea, odată cu progresia către necroză tubulară acută, capacitatea de a genera o urină concentrată se pierde în mare măsură. Astfel, o osmolalitate a urinei mai mică de 350 mOsm/L este o constatare tipică în necroza tubulară acută.

În cele din urmă, excreţia fracţionată de Na+

Urina... /Plasma.. ,

FE . [%]= TT . -X 100

Na Unne(.r/Plasma {.

este un indicator important în leziunea renală acută oligurică pentru a determina dacă un pacient a progresat de la azotemie prerenală simplă la necroză tubulară acută sinceră. În azotemia prerenală simplă, mai mult de 99% din Na+ filtrat este reabsorbit, iar FENa+ va fi mai mic de 1% (cu excepţia cazului în care pacientul ia un diuretic). Această valoare permite identificarea precisă a stărilor de retenţie de Na+ (cum ar fi azotemia prerenală) chiar şi atunci când există retenţie de apă ca urmare a eliberării vasopresinei. Odată cu progresia azotemiei prerenale la leziuni renale acute cu necroză tubulară acută, această capacitate a rinichiului de a reţine avid sodiul se pierde în general. Cu toate acestea, există unele afecţiuni în care FENa+ este mai mică de 1% la pacienţii cu necroză tubulară acută (Tabelul 16-6).

TABELUL 16—6 Cauze de leziune renală acută în care FENa+ poate fi sub 1%.

Boala prerenală

Necroză tubulară acută

10% din cazurile nonoligurice

Suprapus stării prerenale cronice

Ciroză

Insuficienţă cardiacă

Arsuri severe

Mioglobinurie sau hemoglobinurie

Medii de radiocontrast

Sepsis

Glomerulonefrită acută sau vasculită

Uropatie obstructivă acută

Nefrită interstiţială acută

reprodus; cu permisiunea; de la Rose BD. Insuficienţă renală acută - boală prerenală vs necroză tubulară acută. În: Fiziopatologia bolilor renale, ed. a 2-a. McGraw-Hill 1987.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile care disting cauzele prerenale, intrare-nale şi postrenale ale insuficienţei renale?

Care sunt teoriile actuale pentru dezvoltarea necrozei tubulare acute?

Ce indicii sunt utile pentru a determina dacă insuficienţa renală nou diagnosticată este acută sau cronică?

Care este istoria naturală a leziunii renale acute?

BOALA CRONICA DE RINCHI

Prezentare clinică

Pacienţii cu boală renală cronică (IRC) şi uremie prezintă o constelaţie de simptome, semne şi anomalii de laborator în plus faţă de cele observate în leziunile renale acute. Acest lucru reflectă natura de lungă durată şi progresivă a bolii lor renale şi efectele sale sistemice. O perlă clinică este să presupunem întotdeauna că insuficienţa renală este acută - acest lucru oferă clinicienilor posibilitatea de a identifica şi trata leziunea renală acută în timp util, în timp ce aceasta are încă potenţialul de a răspunde la tratament. Cu toate acestea, osteodistrofia, neuropatia, rinichii mici bilaterali la imagistica şi anemia sunt descoperiri

iniţiale tipice care sugerează o evoluţie cronică pentru un pacient nou diagnosticat cu insuficienţă renală pe baza nivelului ridicat de BUN şi creatininei serice.

Etiologie

În ţările dezvoltate, cea mai frecventă cauză a CKD este diabetul zaharat (vezi capitolul 18), urmată de hipertensiunea arterială; GN este o a treia cauză îndepărtată (Tabelul 16-7). Boala polichistică a rinichilor, obstrucţia şi infecţia sunt cauze semnificative, dar mai puţin frecvente ale CKD. În plus, episoadele de leziune renală acută sunt asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a BRC şi a bolii renale în stadiu terminal.

TABELUL 16—7 Prevalenţa după etiologie pentru boala renală în stadiu terminal tratată cu Medicare din SUA pentru 2014.

Date din United States Renal Data System, raport anual de date USRDS 2016; epidemiologia bolii renale în Statele Unite. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016. https://www.usrds.org/default.aspx.

Patologie şi patogeneză

Dezvoltarea bolii cronice de rinichi

Patogenia bolii renale acute este foarte diferită de cea a CKD. În timp ce leziunea acută a rinichiului duce la moartea şi desprinderea celulelor epiteliale tubulare, adesea urmată de regenerarea lor cu restabilirea arhitecturii normale, leziunile cronice au ca rezultat pierderea ireversibilă a nefronilor. Ca urmare, o sarcină funcţională mai mare este suportată de mai puţini nefroni, ceea ce duce la creşterea presiunii de filtrare glomerulară şi a hiperfiltraţiei. Din motive neînţelese bine, această hiperfiltrare compensatorie, care poate fi considerată o formă de „hipertensiune" la nivelul nefronului individual, predispune la fibroză şi cicatrizare (scleroza glomerulară). Ca urmare, rata distrugerii şi pierderii nefronului creşte, accelerând astfel progresia spre uremie, complexul de simptome şi semne care apare atunci când funcţia renală reziduală este inadecvată (vezi Tabelul 16-3).

Rinichii au o rezervă funcţională uriaşă - până la 50% din nefroni pot fi pierdute fără nicio dovadă pe termen scurt de afectare funcţională. Acesta este motivul pentru care persoanele cu doi rinichi sănătoşi pot dona unul pentru transplant. Când RFG este mai redusă, lăsând doar aproximativ 20% din capacitatea renală iniţială, se observă un anumit grad de azotemie (niveluri crescute din sânge ale produselor excretate în mod normal de rinichi). Cu toate acestea, pacienţii pot fi în mare parte asimptomatici, deoarece se atinge o nouă stare de echilibru în care nivelurile sanguine ale acestor produse nu sunt suficient de ridicate pentru a provoca toxicitate evidentă. Cu toate acestea, chiar şi la acest nivel aparent stabil al funcţiei renale, evoluţia accelerată de hiperfiltrare către boala renală cronică în stadiu terminal este în curs. Mai mult, deoarece pacienţii cu acest nivel de RFG au o rezervă funcţională mică, ei pot deveni uremici cu orice stres adăugat (de exemplu, infecţie, obstrucţie, deshidratare, utilizarea medicamentelor nefrotoxice) sau cu orice stare

catabolică asociată cu o rotaţie crescută a produselor care conţin azot. Astfel, pacienţii cu BRC prezintă un risc semnificativ de leziune renală acută suprapusă.

Patogenia uremiei

Patogenia uremiei derivă parţial dintr-o combinaţie a efectelor toxice ale (1) produse reţinute excretate în mod normal de rinichi (de exemplu, produse care conţin azot ai metabolismului proteic); (2) produse normale, cum ar fi hormonii prezenti acum in cantitati crescute; şi (3) pierderea produşilor normali ai rinichilor (de exemplu, pierderea eritropoietinei).

Insuficienţa excretorie duce, de asemenea, la deplasări de fluide, cu creşterea Na+ intracelular şi a apei şi scăderea K+ intracelular. Aceste modificări pot contribui la modificări subtile ale funcţiei unei multitudini de enzime, sisteme de transport şi aşa mai departe. Indiferent de etiologie, CKD tinde să aibă un impact asupra multor alte sisteme de organe şi, prin urmare, este cu adevărat o boală sistemică.

Manifestări clinice

Balanţa Na+ şi starea volumului

Pacienţii cu CKD au de obicei un anumit grad de exces de Na+ şi apă, reflectând pierderea căii renale de excreţie de sare şi apă. Un grad moderat de retenţie de Na+ şi apă poate apărea fără semne obiective de exces de lichid extracelular. Cu toate acestea, ingestia continuă excesivă de Na+ (aşa cum se găseşte într-o dietă tipic occidentală) duce la retenţia suplimentară de lichide şi contribuie la insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, edem periferic şi creştere în greutate. Pe de altă parte, ingestia excesivă de apă contribuie la hiponatremie. O recomandare obişnuită pentru pacientul cu boală cronică de rinichi este limitarea sodiului la 2 g/zi sau mai puţin şi limitarea aportului de lichide astfel încât să fie egal cu producţia de urină plus 500 ml (pentru a compensa pierderile insensibile). Ajustări ulterioare ale statusului volumului pot fi făcute fie prin utilizarea diureticelor (la un pacient care încă face urină), fie la dializă.

Deoarece aceşti pacienţi au, de asemenea, mecanisme de conservare a sării şi apei afectate, ei sunt mai sensibili decât în mod normal la pierderile bruşte de Na+ extrarenal şi de apă (de exemplu, prin vărsături, diaree sau pierderi cutanate crescute, cum ar fi febra). În aceste circumstanţe, ei dezvoltă mai uşor epuizarea ECF, o deteriorare suplimentară a funcţiei renale (care poate să nu fie reversibilă) şi chiar colaps vascular şi şoc. Membranele mucoase uscate, tahicardia, hipotensiunea şi ameţelile sugerează depleţia de volum.

Balanta K+

Hiperkaliemia este o complicaţie potenţial ameninţătoare de viaţă a IRC, în special cu insuficienţă renală avansată (de exemplu, RFG <15 ml/min). La începutul CKD, pe măsură ce RFG scade, transportul K+ mediat de aldosteron în tubul distal creşte într-o manieră compensatorie pentru a menţine nivelurile normale de potasiu. Cu toate acestea,

tratamentul cu diuretice care economisesc K+, inhibitori ECA sau 0-blocante – medicamente care pot afecta transportul K+ mediat de aldosteron – poate precipita hiperkaliemie periculoasă la un pacient cu BRC.

Pacienţii cu diabet zaharat pot dezvolta un sindrom de hipoaldosteronism hiporeninemic (RTA de tip 4). Scăderea producţiei de renină de către rinichi duce la scăderea nivelului de angiotensină II şi astfel afectează secreţia de aldosteron. Ca urmare, pacienţii afectaţi nu sunt în măsură să compenseze scăderea RFG prin îmbunătăţirea transportului K+ mediat de aldosteron şi, prin urmare, au dificultăţi relativ la excretarea K+. Această dificultate se manifestă de obicei ca hiperkaliemie cu mult înainte ca RFG să scadă sub 15 ml/min.

Pacienţii cu BRC prezintă, de asemenea, un risc mai mare de hiperkaliemie în faţa încărcărilor bruşte de K+ fie din surse endogene (de exemplu, hemoliză, infecţie, traumatisme) fie din surse exogene (de exemplu, alimente bogate în K+, transfuzii de sânge, medicamente care conţin K+).

Acidoza metabolica

Capacitatea redusă de a excreta acid şi de a genera baze în CKD are ca rezultat acidoză metabolică. În cele mai multe cazuri, când RFG este peste 20 ml/min, se dezvoltă doar acidoză moderată înainte ca o nouă stare de echilibru a producţiei şi consumului de tampon să fie restabilită. Scăderea pH-ului sângelui la aceşti indivizi poate fi corectată de obicei cu 20-30 mmol (2-3 g) de bicarbonat de sodiu pe cale orală. Cu toate acestea, aceşti pacienţi sunt foarte susceptibili la acidoză fie în cazul unei încărcări acide bruşte (de exemplu, cetoacidoză, acidoză lactică, ingerări toxice) fie în cazul pierderii de bicarbonat (de exemplu, diaree).

Minerale şi oase

Mai multe tulburări ale metabolismului fosfatului, Ca2+ şi osos sunt observate în CKD ca urmare a unei serii complexe de evenimente (Figura 16-6). Factorii cheie în patogeneza acestor tulburări includ (1) absorbţia diminuată a Ca2+ din intestin; (2) supraproducţie de PTH; (3) metabolismul dezordonat al vitaminei D; (4) reţinerea fosforului; şi (5) acidoză metabolică cronică. Toţi aceşti factori contribuie la îmbunătăţirea resorbţiei osoase. Hiperfosfatemia contribuie la dezvoltarea hipocalcemiei şi, astfel, serveşte ca un declanşator suplimentar pentru hiperparatiroidismul secundar, ridicând nivelul PTH din sânge. PTH-ul sanguin crescut epuizează în continuare Ca2+ osos şi contribuie la osteomalacia CKD (vezi discuţia ulterioară).

FIGURA 16—6 Patogenia bolilor osoase în boala cronică de rinichi. (Redesenat, cu permisiune, din

Brenner BM şi colab. Insuficienţă renală cronică. În: Kasper DL et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 16-a. McGraw-Hill, 2005.)

Anomalii cardiovasculare şi pulmonare

Insuficienţa cardiacă şi edemul pulmonar se pot dezvolta în contextul supraîncărcării de volum şi sare. Hipertensiunea arterială este o constatare frecventă în CKD şi se datorează adesea supraîncărcării cu lichide şi Na+. Cu toate acestea, hiperreninemia, în care scăderea perfuziei renale declanşează ca rinichiul în deficienţă să producă în exces renină, poate creşte şi tensiunea arterială sistemică.

Pericardita se poate dezvolta din iritaţia şi inflamaţia pericardului de către toxine uremice. În ţările dezvoltate, această complicaţie a devenit mai puţin frecventă din cauza disponibilităţii dializei.

O incidenţă crescută a bolilor cardiovasculare se observă la pacienţii cu BRC şi rămâne principala cauză de mortalitate în această populaţie. Factorii de risc cardiovascular la pacienţii cu IRC includ hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, intoleranţa la glucoză, debitul cardiac crescut cronic şi calcificarea valvulară şi miocardică, precum şi alţi factori mai puţin bine caracterizaţi ai mediului uremic. Ca rezultat, se observă o sarcină crescută a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral şi a bolii vasculare periferice în CKD.

Anomalii hematologice

Pacienţii cu BRC au anomalii marcate ale numărului de celule roşii din sânge, ale funcţiei globulelor albe şi ale parametrilor de coagulare. Anemia normocromă şi normocitară se datorează în principal scăderii producţiei de eritropoietină, având ca rezultat scăderea eritropoiezei. Cauzele suplimentare ale anemiei pot include efectele supresoare ale toxinelor uremice ale măduvei osoase, fibroza măduvei datorată creşterii PTH din sânge, efectele toxice ale aluminiului (din punct de vedere istoric, aceste efecte au apărut din antiacidele care leagă fosfatul pe bază de aluminiu şi din soluţiile de dializă contaminate) şi hemoliza şi pierderile de sânge asociate dializei.

Pacienţii cu IRC prezintă hemostază anormală manifestată prin creşterea vânătăilor, scăderea coagulării şi o incidenţă crescută a GI spontan şi a hemoragiei cerebrovasculare (incluzând atât accident vascular cerebral hemoragic, cât şi hematom subdural). Anomaliile de laborator includ prelungirea timpului de sângerare, scăderea factorului III trombocitar, agregarea trombocitară şi adezivitate anormală şi consumul afectat de protrombină, dintre care niciuna nu este complet reversibilă, chiar şi la pacienţii bine dializaţi.

Uremia este asociată cu o susceptibilitate crescută la infecţii, probabil din cauza suprimării leucocitelor de către toxinele uremice. Chemotaxia, răspunsul inflamator acut şi hipersensibilitatea întârziată sunt toate suprimate. De asemenea, se crede că acidoza, hiperglicemia, malnutriţia şi hiperosmolalitatea contribuie la imunosupresia în CKD. Invazivitatea dializei şi utilizarea medicamentelor imunosupresoare la pacienţii cu transplant renal contribuie în continuare la o incidenţă crescută a infecţiilor.

Anomalii neuromusculare

Simptomele şi semnele neurologice ale uremiei variază de la tulburări uşoare ale somnului şi tulburări de concentrare mentală, pierderi de memorie, erori de judecată şi iritabilitate neuromusculară (manifestată ca sughiţ, crampe, fasciculaţii şi zvâcniri) până la asterixis, mioclon, stupoare, convulsii şi comă în uremia terminală. Asterixis este baterea involuntară a mâinii atunci când braţele sunt extinse şi încheieturile sunt ţinute înapoi pentru a „opri traficul". Se datorează conducerii nervoase alterate în encefalopatia metabolică dintr-o mare varietate de cauze, inclusiv insuficienţă renală.

Neuropatia periferică, caracterizată prin sindromul picioarelor neliniştite (un sentiment slab localizat de disconfort şi mişcări involuntare ale extremităţilor inferioare), este o constatare frecventă în CKD.

Anomalii GI

Constatările GI nespecifice la pacienţii uremici includ anorexie, sughiţ, greaţă şi vărsături. Deşi patogeneza lor precisă este neclară, multe dintre aceste simptome se ameliorează cu dializă.

Anomalii endocrine şi metabolice

Multe femei cu uremie au un nivel scăzut de estrogen, ceea ce explică probabil incidenţa mare a amenoreei şi scăderea fertilităţii şi observaţia că astfel de indivizi sunt rareori capabili să ducă o sarcină la termen. Menstruaţiile regulate – dar nu o rată mai mare de sarcini reuşite – revin de obicei cu dializă frecventă.

În mod similar, nivelurile scăzute de testosteron, impotenţa, oligospermia şi displazia celulelor germinale sunt constatări frecvente la bărbaţii cu boală cronică de rinichi.

În CKD, rolul rinichilor în degradarea insulinei scade, crescând timpul de înjumătăţire al insulinei. Acest lucru are adesea un efect stabilizator asupra pacienţilor diabetici a căror glicemie era anterior dificil de controlat şi poate duce la o scădere a nevoii de insulină şi alte medicamente hipoglicemiante.

Anomalii dermatologice

Modificările cutanate sunt frecvente şi apar din multe dintre efectele CKD deja discutate. Pacienţii cu CKD pot prezenta paloare din cauza anemiei, modificărilor de culoare a pielii legate de metaboliţii pigmentaţi acumulaţi sau o decolorare cenuşie rezultată din hemocromatoză mediată de transfuzie, echimoze şi hematoame ca urmare a anomaliilor de coagulare şi prurit şi excoriaţii ca urmare a depozitelor de Ca2+ din hiperparatiroidismul secundar.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este mecanismul prin care se dezvoltă starea alterată a sodiului, potasiului şi volumului în boala cronică de rinichi?

Care sunt cele mai frecvente cauze ale bolii cronice de rinichi?

GLOMERULONEFRITA SI SINDROMUL NEFROTICE

Prezentare clinică şi etiologie

Tulburările glomerulare pot avea originea în rinichi sau pot fi manifestări ale unor boli sistemice în care rinichiul este implicat proeminent.

Glomerulonefrita (GN) este caracterizată în prezent atât prin caracteristici clinice, cât şi microscopice. Biopsia renală este adesea singura modalitate de a diagnostica corect cauza GN şi, prin urmare, de a determina tratamentul adecvat.

Tulburările care au ca rezultat boala glomerulară se încadrează de obicei într-una din mai multe categorii de prezentare clinică. Cu toate acestea, pot exista suprapuneri între aceste categorii:

1. GN acută, caracterizată prin apariţia bruscă a hematuriei şi proteinuriei cu RFG redusă şi retenţie renală de sare şi apă. GN acută apare adesea în cadrul unor boli infecţioase, infecţii clasice faringiene sau cutanate cu anumite tulpini „nefritogene" de streptococi p-hemolitici de grupa A. Cu toate acestea, au fost implicaţi şi alţi agenţi patogeni (Tabelul 16-8). Glomerulonefrita rapid progresivă (RPGN) este un subgrup de GN acută caracterizată printr-o scădere progresivă şi dramatică (de la săptămâni până la luni) a funcţiei renale, ducând adesea la insuficienţă renală completă şi oligurie dacă nu este tratată. RPGN este, de asemenea, numită adesea „GN semilună", deoarece descoperirea caracteristică a biopsiei este „semilunele" celulare în spaţiul Bowman. Semilunele celulare, vizibile la microscopie cu lumină, se formează ca răspuns la deteriorarea severă a capilarelor glomerulare. Aceasta pare a fi o cale finală nespecifică într-o varietate de boli glomerulare, iar recuperarea fără tratament specific este rară.

TABELUL 16—8 Cauzele glomerulonefritei acute.

Glomerulonefrita poststreptococică

Endocardita infecţioasă (IE)

Nefrită cu lupus eritematos sistemic (LES).

Mezangial minim clasa I

Proliferativ mezangial clasa II

Nefrită focală clasa III

Nefrită difuză clasa IV

Nefrită membranoasă clasa a V-a

Nefrita sclerotică clasa VI

Artrita reumatoida (cu vasculita)

Policondrita recidivanta

nefropatie IgA

Vasculita vaselor mici ANCA

Granulomatoza cu poliangeita

Poliangeita microscopică

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită

purpura Henoch-Schonlein

Crioglobulinemie

Glomerulonefrita membranoproliferativă

Tip I: idiopatic, IE, LES, hepatită C ± crioglobulinemie, crioglobulinemie mixtă, hepatită B, cancer (plămân, sân, ovar [germinal])

Tipul II: idiopatic, asociat factorului nefritic C3, lipodistrofie parţială

Tipul III: idiopatic, deficit de receptor al complementului

Glomerulonefrita mezangioproliferativă

Medicamente (penicilamină, hidralazină, alopurinol, rifampină)

ANCA, anticorp citoplasmatic anti-neutrofil.

Glomerulonefrita cronică se caracterizează prin anomalii urinare persistente şi o scădere lent progresivă (ani) a funcţiei renale. GN cronică nu se rezolvă de obicei. Deteriorarea progresivă a rinichilor la pacienţii cu GN cronică decurge inexorabil, ducând la boala renală în stadiu terminal până la 20 de ani de la descoperirea iniţială a unui sediment urinar anormal.

Sindromul nefrotic se manifestă sub formă de proteinurie marcată, în special albuminurie (excreţie de proteine în urină de 24 de ore > 3,5 g), hipoalbuminemie, hiperlipidemie şi edem. Sindromul nefrotic poate fi fie izolat (de exemplu, boală cu modificări minime) fie parte a unui alt sindrom glomerular (de exemplu, cu hematurie şi gips). Cauzele care stau la baza sindroamelor nefrotice sunt foarte adesea neclare, iar aceste sindroame se disting în schimb prin caracteristicile lor histologice (discutate mai jos). Fiecare tip de sindrom nefrotic poate fi primar (de

exemplu, idiopatic), sau poate fi secundar unei cauze specifice (de exemplu, indus de medicamente) sau sindrom sistemic (de exemplu, lupus eritematos sistemic, malignitate). Unele cazuri de sindrom nefrotic sunt variante ale GN acute, RPGN sau GN cronice în care proteinuria masivă este o caracteristică de prezentare. Alte cazuri de sindrom nefrotic se încadrează în categoria bolii cu modificări minime, în care multe dintre consecinţele patologice rezultă din proteinurie.

Anomaliile urinare asimptomatice includ hematurie şi proteinurie (de obicei în cantităţi semnificativ mai mici decât cele observate în sindromul nefrotic), dar fără anomalii funcţionale asociate cu RFG redus, edem sau hipertensiune arterială. Mulţi pacienţi cu aceste constatări vor dezvolta încet disfuncţie renală progresivă de-a lungul deceniilor. Cele mai frecvente cauze ale anomaliilor urinare asimptomatice sunt nefropatia cu imunoglobulină A (IgA), o boală complexă imună caracterizată prin depunere difuză de IgA mezangială şi nefropatia subţire a membranei bazale, o tulburare familială caracterizată printr-un defect în sinteza colagenului. Tabelul 169 enumeră alte cauze.

TABELUL 16—9 Cauze glomerulare ale anomaliilor urinare asimptomatice.

Hematurie cu sau fără proteinurie

Boli glomerulare primare

nefropatie IgA'

Glomerulonefrita mezangiocapilara

Alte hematurii glomerulare primare însoţite de proliferare mezangială „pură", glomerulonefrită proliferativă focală şi segmentară sau alte leziuni

Boala „membranei bazale subţiri" (? „forme fruste" a sindromului Alport)

Asociat cu boli multisistemice sau heredofamiliale

Sindromul Alport şi alte hematurii familiale „benigne".

boala Fabry

Siclemie

Asociat cu infecţii

Rezolvarea glomerulonefritei poststreptococice1

Alte glomerulonefritide postinfecţioase

Proteinurie izolată nefrotică

Boli glomerulare primare

proteinurie „ortostatică”1

Glomeruloscleroza focală şi segmentară

glomerulonefrita membranoasă

Asociat cu boli multisistemice sau heredofamiliale

diabet zaharat"

amiloidoza

Sindromul unghiilor-rotulei

— Cele mai frecvente cauze.

Reproduce, cu permisiune, din Glassock RJ et al. Glomerulopatiile majore. În: Wilson JD et al, eds. Harrison's Principles of Internai Medicine, ed. a XII-a. McGraw-Hill, 1991.

Patologie şi patogeneză

Diferitele forme de GN şi sindromul nefrotic reprezintă probabil diferenţe în natura, amploarea şi cauza specifică a afectarii renale mediate imun. Predispoziţia genetică şi factorii declanşatori de mediu prost înţeleşi sunt probabil implicaţi şi conduc la activarea unui răspuns imun. Activarea leucocitelor, depunerea complementului şi citokinele - în special factorul de creştere transformator-1 (TGF-1) şi factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF) - sintetizate de celulele mezangiale, incită o reacţie inflamatorie şi o leziune glomerulară ulterioară în multe forme de boală glomerulară. Modelele histologice pot fi nespecifice; totuşi, s-au făcut asocieri clasice între istoria naturală şi definirea imunofluorescenţei şi observaţiile la microscop electronic (vezi Figura 16-4; Tabelul 16-10). Cu toate acestea, deoarece nu se ştie încă exact cum apar diferitele forme de afectare renală mediată imun, fiecare categorie este descrisă separat cu constatările asociate.

TABELUL 16—10 Localizarea depozitelor dense de electroni în boala glomerulară.

Subepitelial

Depozite amorfe (epimembranoase).

Nefropatie membranoasă

Lupus eritematos sistemic

Cocoaşe

Glomerulonefrită acută postinfecţioasă (de exemplu, glomerulonefrită poststreptococică, endocardită bacteriană)

intramembranos

Nefropatie membranoasă

Glomerulonefrita membranoproliferativă tip II

Subendotelial

Lupus eritematos sistemic

Glomerulonefrita membranoproliferativă de tip I

Mai rar, endocardită bacteriană, nefropatie IgA, purpură Henoch-Schonlein, crioglobulinemie mixtă

Mezangial

Glomerulonefrita focală

nefropatie IgA

purpura Henoch-Schonlein

Lupus eritematos sistemic

Glomerulonefrită acută postinfecţioasă uşoară sau în rezoluţie

Subepitelială şi subendotelială

Lupus eritematos sistemic

Glomerulonefrita membranoproliferativă, tip III

Glomerulonefrita postinfecţioasă

Reproduce, cu permisiune, din Rose BD. Patogeneza, manifestările clinice şi diagnosticul bolii glomerulare. În: Fiziopatologia bolilor renale, ed. a 2-a. McGraw-Hill, 1987.

Glomerulonefrita acută şi rapid progresivă

Există mai multe moduri de a clasifica GN acută. Microscopia cu lumină este esenţială pentru stabilirea zonelor de vătămare. Autoanticorpii circulanţi şi măsurile de depunere a complementului combinate cu studiile de imunofluorescenţă şi microscopia electronică permit GN să fie clasificate în subgrupuri corelate cu alte caracteristici ale bolii. Apar trei modele:

Boala cu anticorpi anti-membrană bazală antiglomerulară (anti-GBM) (de exemplu, sindromul Goodpasture): Această boală rezultă din dezvoltarea anticorpilor circulanţi la un antigen intrinsec membranei bazale glomerulare. Legarea acestor anticorpi patologici anti-GBM de membrana bazală glomerulară determină o cascadă de inflamaţie. Microscopia cu lumină arată GN semilună, iar la imunofluorescenţă se

observă o depunere liniară caracteristică de imunoglobuline în capilarele glomerulare.

Glomerulonefrita complexului imun: depunerea complexului imun poate fi observată într-o varietate de boli. La biopsia renală, depozitele granulare de imunoglobuline sugerează complexe imune din boala sistemică de bază. Un exemplu clasic este GN postinfecţioasă în care există reactivitate încrucişată între un antigen al organismului infectant şi un antigen gazdă, având ca rezultat depunerea complexelor imune şi a complementului în capilarele glomerulare şi mezangiu. Rezolvarea bolii glomerulare are loc de obicei la câteva săptămâni după tratamentul infecţiei iniţiale. Alte exemple sunt nefropatia IgA, nefrita lupică şi GN membranoproliferativă.

Boala anticorpului anti-neutrofil citoplasmatic (ANCA) sau GN pauci-imună: Caracterizată printr-un GN necrozant, dar puţine sau deloc depuneri imune (deci, pauci-imune) observate la imunofluorescenţă sau la microscopie electronică, acest model este tipic granulomatozei cu angiită, poliangulozita microscopică sau poliangulozita microscopică. GN necrozantă pauci-imună ANCA negativă apare mai rar, dar este şi o entitate clinică bine descrisă.

Glomerulonefrita cronică

Unii pacienţi cu GN acut dezvoltă CKD lent pe o perioadă de 5-20 de ani. Proliferarea celulară, fie în mezangiu, fie în capilar, este un semn structural patologic în unele dintre aceste cazuri, în timp ce altele se remarcă prin obliterarea glomerulilor (GN cronică sclerozantă, care include atât subseturi focale, cât şi difuze), iar altele prezintă depozite proteice subepiteliale neregulate cu implicarea uniformă a glomerulilor individuali (GN membranoasă).

Sindromul nefrotic

La pacienţii cu sindrom nefrotic, podocitul este ţinta obişnuită a leziunii. La microscopia cu lumină, glomerulul poate apărea intact sau doar subtil alterat, fără infiltrat celular ca manifestare a inflamaţiei.

Imunofluorescenţa cu anticorpi la IgG demonstrează adesea depunerea de complexe antigen-anticorp în membrana bazală glomerulară. La subgrupul de pacienţi cu boală cu modificări minime, la care proteinuria este singura anomalie a sedimentului urinar şi la care (adesea) nu se pot observa modificări prin microscopia luminoasă, microscopia electronică evidenţiază obliterarea proceselor epiteliale ale piciorului şi perturbarea diafragmei fante (Tabelul 16-11).

TABELUL 16—11 Caracteristicile clinice şi histologice ale sindromului nefrotic idiopatic.

EM, microscopie electronică; GBM, membrană bazală glomerulară; IF, imunofluorescenţă; LM, microscopie cu lumină.

Date de la Glassock RJ et al. Glomerulopatiile majore. În: Isselbacher KJ et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 13-a. McGraw-Hill, 1994; şi date de la Hail PM.

Nefrologie şi hipertensiune arterială. În: Medical Knowledge Self-Assessment Program 13. American College of Physicians, 2003.

Manifestări clinice

În bolile glomerulonefritice, afectarea peretelui capilar glomerular are ca rezultat scurgerea celulelor roşii din sânge şi a proteinelor, care în mod normal sunt prea mari pentru a traversa capilarul glomerular, în lumenul tubular renal, dând naştere la hematurie şi proteinurie. GFR scade fie pentru ca capilarele glomerulare sunt infiltrate cu celule inflamatorii, fie pentru ca celulele contractile (de exemplu, celulele mezangiale) raspund la substantele vasoactive prin restrictionarea fluxului sanguin la multe capilare glomerulare. Scăderea RFG duce la retenţia de lichide şi sare care se manifestă clinic sub formă de edem şi hipertensiune arterială.

Se observă o scădere a complementului seric ca urmare a depunerii complexului imun şi a complementului în glomerul, aşa cum se poate observa cu nefrita lupică, GN membranoproliferativă şi GN postinfecţioasă.

Un titru crescut de anticorpi la antigenele streptococice este observat în cazurile asociate cu infecţii cu streptococ p-hemolitic de grup A. O altă caracteristică a cursului clinic în GN acut poststreptococic este o decalaj între semnele clinice de infecţie şi dezvoltarea semnelor clinice de nefrită.

Pacienţii cu sindrom nefrotic prezintă hipoalbuminemie şi presiunile oncotice plasmatice profunde scăzute din cauza pierderii proteinelor serice în urină. Aceasta duce la epuizarea volumului intravascular şi la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi a sistemului nervos simpatic. Secreţia de vasopresină este de asemenea crescută. Astfel de pacienţi au, de asemenea, răspunsuri renale modificate la peptida natriuretică atrială. În ciuda semnelor de supraîncărcare de volum, cum ar fi edem sau anasarca, pacienţii pot dezvolta semne de depleţie de volum intravascular, inclusiv sincopă, şoc şi leziune renală acută. Hiperlipidemia asociată cu sindromul nefrotic pare a fi rezultatul scăderii presiunii oncotice plasmatice, care stimulează sinteza şi secreţia hepatice de lipoproteine cu densitate foarte mică.

Hipercoagulabilitatea este o manifestare semnificativă clinic a sindromului nefrotic şi este cauzată de pierderea renală a proteinelor C şi S şi a antitrombinei, precum şi a nivelurilor serice crescute de fibrinogen şi lipide.

Pierderea altor proteine plasmatice în afară de albumină în sindromul nefrotic se poate prezenta ca oricare dintre următoarele: (1) un defect în opsonizarea bacteriană şi, astfel, susceptibilitate crescută la infecţii (de exemplu, ca urmare a pierderii de IgG); (2) o stare de deficit de vitamina D şi hiperparatiroidism secundar (de exemplu, rezultat din pierderea proteinelor care leagă vitamina D); şi (3) teste ale funcţiei tiroidiene modificate fără vreo

anomalie tiroidiană adevărată (rezultată din niveluri reduse de globulină care leagă tiroxina).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt categoriile de glomerulonefrită şi care sunt caracteristicile lor comune şi distinctive?

Care sunt consecinţele fiziopatologice ale sindromului nefrotic?

PIETRE RENALE

Prezentare clinică

Pacienţii cu calculi renali prezintă dureri de flanc care pot radia în regiunea inghinală şi hematurie care poate fi macroscopică sau microscopică. În funcţie de nivelul pietrei şi de anatomia subiacentă a pacientului (de exemplu, dacă există doar un singur rinichi funcţional sau o boală renală preexistentă semnificativă), prezentarea poate fi complicată de obstrucţie (Tabelul 16-12), cu producţie de urină scăzută sau absentă.

TABELUL 16—12 Cauze mecanice frecvente ale obstrucţiei tractului urinar.

Reproducere, cu permisiune, din Sei Her JL Urinary tract obstruction. În: Longo D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 18-a. McGraw-Hill, 2011

Etiologie

Deşi o varietate de tulburări pot duce la dezvoltarea calculilor renali (Tabelul 16-13), cel puţin 75% dintre calculii renali conţin calciu. Majoritatea cazurilor de calculi de calciu se datorează hipercalciuriei idiopatice, cu hiperuricozurie şi hiperparatiroidism ca alte cauze majore. Pietrele de acid uric sunt de obicei cauzate de hiperuricozurie, în special la pacienţii cu antecedente de gută sau aport excesiv de purine (de exemplu, o dietă bogată în carne de organe). Transportul defectuos al aminoacizilor, aşa cum se întâmplă în cistinurie, poate duce la formarea de calculi. În cele din urmă, pietrele de struvită, formate din săruri de magneziu, amoniu şi fosfat, sunt rezultatul infecţiei cronice sau recurente ale tractului urinar de către organismele producătoare de urază (de obicei Proteus).

TABELUL 16—13 Cauze majore ale calculilor renali.

„Valorile sunt procente de pacienţi care formează un anumit tip de calcul şi care prezintă fiecare cauză specifică a pietrelor.

2Calciu în urină >300 mg/24 ore (bărbaţi), >250 mg/24 ore (femei) sau >4 mg/kg/24 ore (orice sex). Hipertiroidismul, sindromul Cushing, sarcoidoza, tumorile maligne, imobilizarea, intoxicaţia cu vitamina D, boala osoasă rapid progresivă şi boala Paget provoacă hipercalciurie şi trebuie excluse în diagnosticul de hipercalciurie idiopatică.

Modificat, cu permisiunea, de la Asplin JR et al. Nefrolitiază. În: Longo D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 18-a. McGraw-Hill, 2012.

Patologia & Patogeneza Litiaza renala rezulta din modificari ale solubilitatii diferitelor substante in urina, care duc la nuclearea si precipitarea sarurilor. O serie de factori pot înclina balanţa în favoarea formării pietrelor.

Deshidratarea favorizează formarea de pietre, iar un aport ridicat de lichide pentru a menţine un volum zilnic de urină de 2 L sau mai mult pare a fi protector. Mecanismul precis al acestei protecţii este necunoscut. Ipotezele includ diluarea unor substanţe necunoscute care predispun la formarea calculilor şi scăderea timpului de tranzit al Ca2+ prin nefron, reducând la minimum probabilitatea precipitaţiilor.

O dietă bogată în proteine predispune la formarea de pietre la persoanele susceptibile. O încărcătură proteică alimentară determină acidoză metabolică tranzitorie şi o RFG crescută. Deşi Ca2+ seric nu este detectabil crescut, există probabil o creştere tranzitorie a resorbţiei de calciu din os, o creştere a filtrării glomerulare de calciu şi o inhibare a resorbţiei tubulare distale de calciu. Acest efect pare a fi mai mare la formatorii cunoscuţi de pietre decât la martorii sănătoşi.

O dietă bogată în Na+ predispune la excreţia de Ca2+ şi formarea de calculi de oxalat de calciu, în timp ce un aport scăzut de Na+ din dietă are efectul opus. În plus, excreţia urinară de Na+ creşte saturaţia uratului monosodic, care poate acţiona ca nidus pentru cristalizarea Ca2+.

În ciuda faptului că majoritatea pietrelor sunt pietre de oxalat de calciu, concentraţia de oxalat din dietă este în general prea scăzută pentru a susţine o recomandare de a evita oxalatul pentru a preveni formarea pietrelor. În mod similar, restricţia de calciu, anterior o recomandare alimentară majoră pentru formatorii de calculi de calciu, este benefică doar pentru subgrupul mic de pacienţi a căror hipercalciurie este dependentă de dietă. În altele, scăderea calciului alimentar poate creşte absorbţia oxalatului în tractul gastrointestinal şi, astfel, predispune la formarea de pietre. Prin urmare, restricţia de calciu nu este recomandată pentru prevenirea pietrelor.

O serie de factori protejează împotriva formării pietrelor. În ordinea descrescătoare a importanţei, fluidele, citratul, magneziul şi fibrele alimentare par să aibă un efect protector. Citratul scade probabilitatea formării pietrelor prin chelarea calciului în soluţie şi formarea de complexe foarte solubile în comparaţie cu oxalatul de calciu şi fosfatul de calciu. Deşi s-a demonstrat că suplimentarea farmacologică a dietei cu citrat de potasiu creşte citratul urinar şi pH-ul şi scade incidenţa formării recurente de calculi, beneficiile unei diete natural bogate în citrat sunt mai puţin clare. Cu toate acestea, unele studii sugerează că vegetarienii au o incidenţă mai mică a formării de pietre. Probabil că evită efectul de formare a pietrelor al proteinelor bogate şi Na+ din dietă şi beneficiază de efectele protectoare ale fibrelor şi ale altor factori.

Formarea pietrelor în sine în pelvisul renal este nedureroasă până când un fragment se rupe şi călătoreşte în josul ureterului, precipitând colici ureterale. Hematuria şi afectarea renală pot apărea în absenţa durerii.

Manifestări clinice

Durerea asociată cu calculii renali rezultă din distensia ureterului, a pelvisului renal sau a capsulei renale. Severitatea durerii este legată de gradul de distensie care apare şi astfel este extrem de severă în obstrucţia acută. Anuria şi azotemia sugerează obstrucţia bilaterală sau obstrucţia unilaterală a unui singur rinichi funcţional. Durerea, hematuria şi chiar obstrucţia ureterală cauzate de o piatră renală sunt de obicei autolimitate. Pentru pietrele mai mici, trecerea necesită de obicei doar lichide, repaus la pat şi analgezie. Complicaţiile majore sunt (1) hidronefroza şi leziuni renale potenţial permanente ca urmare a obstrucţiei complete a ureterului, cu urina de rezervă şi creşterea presiunii rezultate; (2) infecţie sau formare de abces în spatele unei pietre care blochează parţial sau complet; (3) leziuni renale ulterioare pietrelor la rinichi repetate; şi (4) hipertensiune arterială rezultată din producţia crescută de renină de către rinichiul obstrucţionat.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se prezintă pacienţii cu calculi renali?

De ce se formează pietrele renale?

Care sunt categoriile comune de calculi renali (după compoziţie)?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 775-76 pentru răspunsuri)

CAZUL 84

O femeie sănătoasă de 26 de ani a suferit o rănire semnificativă prin zdrobire la extremitatea superioară dreaptă în timp ce lucra la un şantier local. Ea a fost adusă la departamentul de urgenţă şi ulterior a suferit o intervenţie chirurgicală de fixare şi reconstrucţie şi a primit antibiotice perioperatorii cu spectru larg. Tensiunea ei a rămas normală pe tot parcursul cursului spitalului. În a doua zi de spital, un consultant medical a observat o creştere marcată a creatininei sale, de la 0,8 la 1,9 mg/dL. Debitul ei de urină a scăzut la 20 ml/h. Creatinkinaza serică a fost comandată şi raportată ca 3400 unităţi/L.

Întrebări

Care sunt cauzele principale ale leziunii renale acute a acestui pacient? Cum ar trebui clasificată leziunea ei renală (prerenală, intrarenală sau postrenală)?

Care două tipuri sunt cel mai probabil la acest pacient? Cum ar putea fi ele distinse clinic?

Cum trebuie tratat pacientul?

CAZUL 85

O femeie obeză în vârstă de 58 de ani, cu hipertensiune arterială, diabet de tip 2 şi boală cronică de rinichi este internată în spital după o fractură de col femural drept suferită în urma unei căderi. Recent, se plânsese de oboseală şi a început să ia injecţii subcutanate cu epoetină alfa. Alte medicamente ale ei includ un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, un blocant 0, un diuretic, suplimente de calciu şi insulină. La examinarea sistemelor, ea raportează furnicături uşoare la extremităţile inferioare. La examinare, tensiunea ei este de 148/60 mm Hg. Este orientată şi capabilă să răspundă la întrebări în mod corespunzător. Nu există dovezi de distensie venoasă jugulară sau frecare pericardică. Plămânii ei sunt curaţi, iar extremitatea inferioară dreaptă este în tracţiune Buck în pregătirea pentru operaţie. Asterixis este absent.

Întrebări

Descrieţi patogeneza bolii osoase în boala cronică de rinichi. Cum ar putea acest lucru să explice probabilitatea crescută de întreţinere a pacientului

o fractură după o cădere?

De ce a fost iniţiată terapia cu eritropoietină?

Care este semnificaţia frecării pericardice în cazul bolii cronice de rinichi?

CAZUL 86

O profesoară de grădiniţă în vârstă de 28 de ani a suferit o schimbare semnificativă a culorii urinei („de culoarea cola”) la 1 săptămână după ce a contractat impetigo de la unul dintre elevii ei. Ea s-a plâns, de asemenea, de o nouă apariţie a durerilor de cap globale şi de retenţie de lichide în picioare. Examinarea a evidenţiat o tensiune arterială de 158/92 mm Hg, rezolvând pustulele cu crustă de miere de pe faţa şi gâtul drept, edem 1+ la glezne şi nici un suflu cardiac. Analiza urinei a evidenţiat 2+ proteine şi numeroase celule roşii şi celule roşii. Creatinina ei serică a fost crescută la 1,9 mg/dL. Nivelurile serice ale complementului (CH50, C3 şi C4) au fost scăzute. A fost diagnosticată cu glomerulonefrită poststreptococică.

Întrebări

Care este relaţia dintre infecţia cutanată a pacientului şi dezvoltarea ulterioară a glomerulonefritei?

Descrieţi patogeneza acestei tulburări.

Care este istoria naturală a acestei forme de vasculită a complexului imun?

CAZUL 87

Un bărbat de 40 de ani cu limfom Hodgkin este internat la spital din cauza anasarcei. Nu are antecedente cunoscute de boli renale, hepatice sau cardiace. Nivelul creatininei sale serice este uşor crescut la 1,4 mg/dL. Nivelul său de albumină seric este de 2,8 g/dL. Rezultatele testelor funcţiei hepatice sunt normale. Analiza de urină demonstrează că nu există ghips de globule roşii sau albe, dar se notează proteine 3+ şi o colectare de urină de 24 de ore arată o excreţie de proteine de 4 g/24 de ore.

El este diagnosticat cu sindrom nefrotic, iar biopsia renală sugerează o boală cu modificări minime. Se instituie steroizi şi diuretice, cu ameliorarea treptată a edemului. Cursul spitalicesc este complicat de tromboza venoasă profundă a gambei şi coapsei stângi care necesită anticoagulare.

Întrebări

Acest pacient suferă de edem corporal generalizat (anasarca). Prin ce mecanism se formează edemul?

Care sunt trăsăturile morfologice caracteristice observate în boala cu modificări minime? Cum diferă aceasta de alte forme de glomerulonefrită?

Cum predispune sindromul nefrotic acest pacient la boala tromboembolica?

CAZ

Un bărbat alb de 48 de ani se prezintă la serviciul de urgenţă cu dureri neîncetate în flancul drept. Neagă disuria şi febra. El raportează greaţă semnificativă fără vărsături. Nu a mai experimentat aşa ceva până acum. La examinare, este febril, iar tensiunea arterială este de 160/80 mm Hg cu o frecvenţă a pulsului de 110/min. Se zvârceşte pe targă, incapabil să găsească o poziţie confortabilă. Flancul său drept este uşor sensibil la palpare, iar examenul abdominal este benign. Analiza urinei este semnificativă pentru sânge 1+, iar microscopia evidenţiază 10-20 de globule roşii pe câmp de mare putere. Se suspectează nefrolitiază, iar pacientul este hidratat intravenos şi i se administrează medicamente pentru durere cu ameliorare temporară.

Întrebări

Care este cea mai probabilă cauză a bolii de calcul renal la acest pacient?

Descrieţi pacientului instrucţiunile de externare, reflectând asupra patogenezei bolii de calcul.

De ce este dureroasă această tulburare?

REFERINȚE

General

Farooq U şi colab. 2014 Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale (Al optulea comitet naţional mixt): mesaje de acasă. Med Clin North Am. 2015 iulie;99(4):733-8. [PMID: 26042879]

Kuroda N şi colab. Boala renală legată de IgG4: caracteristici clinice şi patologice. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Aug 15;7(9):6379-85. [PMID: 25337295]

Levey AS şi colab. Rata de filtrare glomerulară şi albuminurie pentru detectarea şi stadializarea bolii renale acute şi cronice la adulţi: o revizuire sistematică. JAMA. 24 februarie 2015;313(8):837-46. [PMID: 25710660]

Sistemul de date renale din Statele Unite. Raport anual de date USRDS 2017: epidemiologia bolii renale în

Statele Unite. Volumul 1: Boală cronică de rinichi în Statele Unite şi Volumul 2: Boală renală în stadiu terminal în Statele Unite. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2017. https://www.usrds.org/adr.aspx.

Zager RA. Progresia de la leziunea renală acută la boala cronică de rinichi: perspective şi întrebări clinice şi experimentale. Nephron Clin Pract. 2014;127(1-4):46-50. [PMID: 25343820]

Leziune renală acută

Al-Khafaji A şi colab. Tulburări hepatorenale. Piept. 2015 Aug;148(2):550-8. [PMID: 25811649]

Hadjiphilippou S şi colab. Sindromul cardiorenal: revizuirea înţelegerii noastre actuale. JR Soc Med. 2016 ian;109(1):12-7. [PMID: 26609123]

Hobson C şi colab. Leziune renală acută la pacientul chirurgical. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):705-23. [PMID: 26410139]

Kanagasundaram NS. Fiziopatologia leziunii renale acute ischemice. Ann Clin Biochim. 2015 Mar;52(Pt 2):193-205. [PMID: 25293591]

Karvellas CJ şi colab. Leziune renală acută în ciroză. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):737-50. [PMID: 26410141]

Kellum JA. Criterii de diagnostic pentru leziunea renală acută: prezent şi viitor. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):621-32. [PMID: 26410133]

Marenzi G şi colab. Leziune renală acută la pacienţii cu sindroame coronariene acute. inima. 2015 nov;101(22):1778-85. [PMID: 26243789]

Shum HP şi colab. Cunoştinţe recente despre fiziopatologia leziunii renale acute septice: o revizuire narativă. J Crit Care. 2016 Feb;31(1):82-9. [PMID: 26475099]

Umbro I şi colab. Progrese recente în fiziopatologie şi biomarkeri ai leziunii renale acute induse de sepsis. J Infectează. 2016 Feb;72(2):131-42. [PMID: 26702738]

Zuk A şi colab. Leziuni renale acute. Annu Rev Med. 2016;67:293-307. [PMID: 26768243]

Boală cronică de rinichi

Kiefer MM şi colab. Asistenţa primară a pacientului cu boală cronică de rinichi. Med Clin North Am. 2015 septembrie;99(5):935-52. [PMID: 26320040]

Noone D şi colab. Boala cronică de rinichi: o nouă privire asupra mecanismelor patogenetice şi a opţiunilor de tratament. Pediatr Nephrol. 2014 mai;29(5):779-92. [PMID: 23471475]

Re RN. O reevaluare a fiziopatologiei tulburărilor cardiorenale progresive. Med Clin North Am. 2017 ian;101(1):103-15. [PMID: 27884222]

Sternlicht H şi colab. Rinichiul în hipertensiune arterială. Med Clin North Am. 2017 ian;101(1):207-17. [PMID: 27884230]

Vassalotti JA et al; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Abordare practică a detectării şi managementului bolii renale cronice pentru medicul primar. Am J Med. Februarie 2016;129(2):153-62. [PMID: 26391748]

Glomerulonefrita

Floege J şi colab. Glomerulonefritide primare. Lancet. 14 mai 2016;387(10032):2036-48. [PMID: 26921911]

Fogo AB. Cauzele şi patogeneza glomerulosclerozei segmentare focale. Nat Rev Nephrol. 2015 Feb;11(2):76-87. [PMID: 25447132]

Francois H şi colab. Implicarea renală în sindromul Sjogren primar. Nat Rev Nephrol. 2016 Feb;12(2):82- 93. [PMID: 26568188]

Gupta A şi colab. Boli glomerulare asociate cu hepatita B si C. Adv Chronic Kidney Dis. 2015 septembrie;22(5):343-51. [PMID: 26311595]

Lorenz G şi colab. Nefrita lupică: actualizare asupra mecanismelor autoimunităţii sistemice şi imunopatologiei renale. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 mai;23(3):211-7. [PMID: 24662982]

Markowitz GS şi colab. Boala glomerulară indusă de medicamente: leziune celulară directă. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Iul 7;10(7):1291-9. [PMID: 25862776]

Pillai U et al. Nefropatia imunoglobulinei A: o revizuire a literaturii actuale despre fiziopatologia emergentă. Am J Med Sci. 2014 Mar;347(3):249-53. [PMID: 23719511]

Syed R şi colab. Glomerulonefrita semilună pauci-imună: o vasculită asociată ANCA. Biomed Res Int. 2015;2015:402826. [PMID: 26688808]

Pietre la rinichi

Arcidiacono T şi colab. Nefrolitiază de calciu idiopatică: o revizuire a mecanismelor patogene în lumina studiilor genetice. Sunt J Nephrol. 2014;40(6):499-506. [PMID: 25504362]

Arrabal-Polo MA şi colab. Nefrolitiaza de calciu şi demineralizarea osoasă: fiziopatologie, diagnostic şi management medical. Curr Opin Urol. 2014 noiembrie;24(6):633-8. [PMID: 25188231]

Flannigan R şi colab. Pietre de struvită renală - patogeneză, microbiologie şi strategii de management. Nat Rev Urol. 2014 iunie;11(6):333-41. Eroare în: Nat Rev Urol. 2014 iunie;11(6):pagina după 341. [PMID: 24818849]

Mohebbi N şi colab. Tulburări tubulare şi genetice asociate cu pietre la rinichi. Urolitiaza. 2017 Feb;45(1):127-37. [PMID: 27896392]

Sakhaee K. Epidemiologia şi fiziopatologia clinică a pietrelor la rinichi de acid uric. J Nephrol. 2014 iunie;27(3):241-5. [PMID: 24497296]

Vestergaard P. Hiperparatiroidism primar şi nefrolitiază. Ann Endocrinol (Paris). 2015 mai;76(2):116-9. [PMID: 25911000]

CAPITOL

17 Tulburări ale paratiroidelor şi metabolismului calciului şi fosforului Dolores M. Shoback, MD

Acest capitol prezintă o prezentare generală a hormonilor cheie implicaţi în reglarea metabolismului calciului, fosfatului şi mineralelor osoase. Acestea includ hormonul paratiroidian, vitamina D - în principal metabolitul 1,25-(OH)2 al vitaminei D (1,25-dihidroxicolecalciferol) - calcitonina şi factorul de creştere a fibroblastelor (FGF)-23. Ciclul remodelării osoase este descris ca o bază pentru înţelegerea menţinerii normale a integrităţii scheletice la adulţi şi a homeostaziei minerale. Sunt prezentate simptomele şi semnele cauzate de excesul sau deficienţa hormonilor calciotropi, alături de istoriile naturale ale hiperparatiroidismului primar, hipercalcemiei hipocalciurice familiale, hipercalcemiei de malignitate, diferite forme de hipoparatiroidism şi carcinom medular al tiroidei. Două dintre cele mai frecvent întâlnite cauze ale masei osoase scăzute — osteoporoza şi osteomalacia — sunt revizuite şi se discută patogeneza acestor afecţiuni.

REGLAREA NORMALĂ A METABOLISMULUI CALCIULUI ŞI FOSFORULUI

GLANDELE PARATIROIDE

Anatomie

Glandele paratiroide normale cântăresc fiecare 30-40 mg şi sunt de culoare gri-brun până la galben-gri. Fiecare persoană are de obicei patru glande, astfel încât masa totală medie a ţesutului paratiroidian la adult este de 120-160 mg.

Perechea superioară de glande paratiroide ia naştere din a patra pungă branchială din embrion. Aceste glande sunt situate în apropierea punctului de intersecţie a arterei tiroide medii şi a nervului laringian recurent. Glandele paratiroide superioare pot fi ataşate posterior de capsula tiroidiană sau, rareori, încorporate în glanda tiroidă însăşi. Locaţiile alternative includ şanţul traheoesofagian şi spaţiul retroesofagian. Alimentarea cu sânge a glandelor paratiroide superioare este din artera tiroidiană inferioară sau, mai rar, din artera tiroidiană superioară.

Glandele paratiroide inferioare se dezvoltă din a treia pungă branchială, la fel ca şi glanda timus. Aceste glande se află de obicei la sau aproape de polul inferior al glandei tiroide, lateral de trahee. Glandele inferioare îşi primesc alimentarea cu sânge de la arterele tiroidiene inferioare. Localizarea glandelor paratiroide inferioare este variabilă. Când există glande ectopice, acestea se găsesc de obicei în asociere cu resturile timice. Un loc comun pentru glandele ectopice este mediastinul anterior. Localizările ectopice mai puţin frecvente sunt teaca carotidiană, pericardul şi submucoasa faringiană. Aproximativ 10% dintre oameni au glande paratiroide suplimentare (supernumerare). Aceasta devine o problemă extrem de importantă atunci când astfel de glande ectopice dezvoltă hiperparatiroidism şi trebuie să fie localizate şi îndepărtate.

Histologie

Glanda paratiroidă este compusă din trei tipuri diferite de celule: celule principale, celule clare şi celule oxifile. Celulele principale au un diametru mic (4-8 pm) cu nuclei centrali şi se crede că sunt principala sursă de hormon paratiroidian (PTH). În starea lor activă, au reticule endoplasmatice proeminente şi regiuni Golgi dense în care PTH este sintetizat şi împachetat pentru secreţie. Celulele clare sunt probabil celule principale cu un conţinut crescut de glicogen. Celulele oxifile apar în glandele paratiroide după pubertate. Sunt mai mari decât celulele principale (6-10 pm), iar numărul lor creşte odată cu vârsta. Dacă aceste celule secretă PTH şi dacă sunt derivate din celulele principale rămâne neclar.

Glanda paratiroidă adultă normală conţine grăsimi. Contribuţia relativă a grăsimii la masa glandulare creşte odată cu vârsta şi poate ajunge la 60-70% din volumul glandei la vârstnici. Dacă se dezvoltă hiperplazie sau adenom, conţinutul de grăsime glandular scade dramatic. Hipercelularitatea glandei paratiroide este de obicei caracteristica patologică care distinge glandele anormale de cele normale.

Fiziologie

Aproximativ 99% din calciul total al corpului se găseşte în schelet şi dinţi; restul se află în fluidele extracelulare. Calciul din aceste fluide există în trei forme: ionizat, legat de proteine şi complexat. Aproximativ 47% din calciul total din sânge se leagă de proteine, predominant de albumină, dar şi de globuline. O fracţie similară este ionizată. Restul este complexat cu

ioni organici, cum ar fi citrat, fosfat şi bicarbonat. Calciul ionizat seric controlează funcţiile celulare vitale, cum ar fi secreţia şi acţiunea hormonilor, contracţia musculară, transmiterea neuromusculară şi coagularea sângelui. Legarea calciului de albumină este dependentă de pH, crescând cu alcaloză şi scăzând cu acidoză. Astfel, dacă calciul ionizat este scăzut, acidoza tinde să protejeze împotriva hipocalcemiei simptomatice. În schimb, alcaloza predispune la hipocalcemie simptomatică.

Nivelurile circulante de PTH se pot schimba în câteva secunde după o modificare a calciului seric. Ratele secretoare de PTH sunt controlate de concentraţia serică de calciu ionizat, aşa cum se reflectă într-o relaţie sigmoidală inversă (Figura 17-1). Concentraţiile scăzute de calciu ionizat stimulează maxim secreţia, în timp ce creşterile de calciu suprimă transcripţia genei prepro-PTH şi producţia ulterioară de PTH. Secreţia de PTH este extrem de sensibilă la modificări foarte mici ale concentraţiei de calciu seric, ceea ce are efecte substanţiale asupra ratei sintezei şi eliberării hormonilor.

concentraţia extracelulară de calciu în studiile la om (panoul superior) şi in vitro în celulele paratiroidiene umane (panoul de jos). Studiile prezentate în panoul superior au fost efectuate prin infuzarea de calciu şi chelatorul de calciu EDTA la subiecţi normali. PTH intact seric a fost măsurat printr-un test imunoradiometric cu două locaţii. În panoul inferior, PTH a fost măsurat în mediul din jurul celulelor paratiroide in vitro printr-un test pentru PTH intact. Punctul de mijloc dintre ratele secretorii maxime şi minime este definit ca setul 2+

punct pentru secretie. (Redesenat, cu permisiunea, din Brown E. Sensarea extracelulară a Ca, reglarea celulei paratiroidiene 2+

funcţia şi rolul Ca şi al altor ioni ca [primi] mesageri extracelulari. Physiol Rev. 1991;71:371.)

Receptorul extracelular de detectare a calciului (CaSR) este exprimat de paratiroidă şi de multe alte tipuri de celule. Sarcina sa este de a detecta modificări ale concentraţiei extracelulare de calciu. Acest receptor este activat de creşterea concentraţiei de calciu şi se cuplează cu căile intracelulare, care inhibă secreţia de hormoni (Figura 17-2) şi proliferarea celulelor paratiroidiene. CaSR-urile sunt, de asemenea, exprimate în rinichi, celulele tiroidiene C, creier şi multe alte ţesuturi. CaSR-urile simt, de asemenea, hipocalcemia şi stimulează secreţia de PTH ca răspuns. Hipocalcemia cronică stimulează proliferarea celulelor paratiroidiene, ceea ce duce în cele din urmă la hiperplazia glandulară. Astfel, CaSR controlează secreţia şi proliferarea în direcţii adecvate pentru a răspunde nevoilor fiziologice.

FIGURA 17—2 Secvenţa de evenimente prin care concentraţia ionilor de calciu este detectată de receptorul paratiroidian care sesizează calciu (CaSR). Activarea acestui receptor este în cele din urmă legată prin căi de transducţie a semnalului intracelular de inhibarea secreţiei de PTH şi a proliferării celulelor paratiroidiene. (Redesenat, cu modificări, din Taylor R. A new receptor for calcium ions. J NIH Res. 1994;6:25.)

PTH este produs în glandele paratiroide ca o moleculă precursor de 115 aminoacizi (preproPTH) care este scindată succesiv în interiorul celulei pentru a forma peptida matură de 84 aminoacizi PTH(1-84) (Figura 17-3). Această formă a hormonului este ambalată în granule secretoare şi eliberată în circulaţie. PTH(1-84) este forma biologic activă a PTH la celulele ţintă şi are un timp de înjumătăţire foarte scurt in vivo de aproximativ 10 minute. PTH(1-84) este metabolizat în ficat şi alte ţesuturi în regiunile medii şi forme carboxil terminale care sunt probabil inactive biologic. Aceste fragmente circulante se acumulează la niveluri foarte ridicate la pacienţii cu insuficienţă renală, deoarece rinichiul este un loc important pentru curăţarea PTH din organism. Testele PTH intacte în uz de rutină măsoară PTH(1-84) folosind metode imunoradiometrice sau imunochemiluminometrice care folosesc doi anticorpi: unul direcţionat împotriva unui epitop amino terminal, care este marcat, şi celălalt direcţionat împotriva unui epitop carboxil terminal al PTH(1-84), care este imobilizat (Figura 17-4). Acum este clar că aceste teste PTH „intact" detectează, de asemenea, fragmente de hormon trunchiate amino-terminal, cum ar fi PTH(7-84), care se pot acumula, în special în serul pacienţilor uremici. Se estimează că 30-50% din „PTH intact" circulant în serurile uremice pot reprezenta aceste fragmente amino-terminale. Această constatare a condus la dezvoltarea testelor „PTH întreg" care detectează doar PTH(1-84). Anticorpul amino terminal din aceste teste recunoaşte în mod specific primii şase aminoacizi ai PTH(1-84). Astfel de teste, totuşi, nu au înlocuit testele originale intacte pentru uz clinic de rutină.

Celul paratiroidian!

FIGURA 17—3 Evenimente biosintetice în producţia de hormon paratiroidian (PTH) în celula paratiroidiană. Gena PreproPTH este transcrisă în ARNm, care este tradus pe ribozomi în preproPTH (aminoacizi -29 până la +84). Presecvenţa este îndepărtată în reticulul endoplasmatic, dând proPTH (-6 până la +84). Un fragment suplimentar de şase aminoacizi este îndepărtat în Golgi. PTH(1-84) matur eliberat din Golgi este ambalat în granule secretoare şi eliberat în circulaţie în prezenţa hipocalcemiei. Receptorul de detectare a calciului (CaSR sau CaR) este propus să detecteze modificări ale nivelurilor extracelulare de calciu care afectează atât eliberarea PTH, cât şi transcripţia preproPTH. Concentraţiile mari de calciu extracelular promovează, de asemenea, degradarea intracelulară a PTH. (Redesenat, cu permisiunea, din Habener JF et al. Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res. 1977;33:249. Copyright © Elsevier.)

FIGURA 17-4 Reprezentare schematică a principiului testului în două situsuri pentru hormonul paratiroidian (PTH), în acest caz PTH de lungime completă, biointact(1-84). Eticheta poate fi o sondă luminiscentă sau 125

I în testul imunochimiluminometric sau, respectiv, imunoradiometric. Sunt utilizaţi doi anticorpi specifici regiunii diferiţi (Abi şi Ab2). Epitopul pentru Abi se află la capătul N-terminal extrem, asigurând că numai speciile de hormoni care conţin atât imunodeterminanţi N- şi C-terminali/regiunii medii sunt numărate în test.

Mecanismul de acţiune al hormonului paratiroidian

Există două tipuri de receptori PTH. Receptorul de tip 1 recunoaşte PTH şi peptida înrudită cu hormonul paratiroidian (PTHrP) şi este numit şi receptor PTH-1. Receptorul de tip 2 este specific pentru PTH. PTH şi PTHrP (descrise mai târziu) se leagă la receptorul de tip 1 prin reziduuri din domeniile lor amino terminale. PTH activează adenilil ciclaza şi produce al doilea mesager cAMP (Figura 17-5). Receptorul de tip 1 se cuplează, de asemenea, pentru a produce stimularea activităţii fosfolipazei C, conducând la generarea de inozitol trifosfat şi diacilglicerol (vezi Figura 17-5). Activarea acestei căi de transducţie a semnalului induce mobilizarea intracelulară a calciului şi activarea proteinei kinazei C în celulele sensibile la PTH şi PTHrP. Receptorul PTH de tip 2 este exprimat în ţesuturile ţintă PTH neclasice (de exemplu, creier, pancreas, testicul, placentă). Acest receptor nu este considerat a fi implicat în echilibrul mineral, iar ligandul său natural poate fi o peptidă hipotalamică numită peptidă tubuloinfundibular.

Efectele hormonului paratiroidian

Concentraţiile serice de calciu şi fosfat ionizat reflectă transferul net al acestor ioni din os, tractul gastrointestinal (GI) şi filtratul glomerular. PTH şi 1,25-(OH)2D joacă roluri cheie în reglarea echilibrului de calciu şi fosfat (Figura 17-6). Când concentraţia de calciu seric scade, PTH este eliberat rapid şi acţionează rapid pentru a promova reabsorbţia calciului în tubul distal şi membrul ascendent gros medular al ansei Henle. PTH stimulează, de asemenea, eliberarea de calciu din oase. Aceste acţiuni servesc la restabilirea nivelurilor de calciu seric la normal.

Calciu ionizat scăzut

Patru glande paratiroide

Inhibarea prin feedback a sintezei PTH

PTH(1-84) eliberat în circulaţie

Inhibarea prin feedback a secreţiei de PTH

Celulele tubulare renale

Os

Stimulează reabsorbţia

calciu

Inhibă reabsorbţia fosfatului Stimulează producţia de 1,25-(OH)2D

Creşte reabsorbţia intestinală - calciu

Stimulează eliberarea de calciu

din compartimentul mineral osos

Stimulează celulele osteoblastice

Stimulează resorbţia osoasă prin efect indirect asupra osteoclastelor

Îmbunătăţeşte degradarea matricei osoase

Ser scăzut

fosfor

• Eliberează fosfatul din matrice

• Creşte
reabsorbţia fosfatului

FIGURA 17-6 Principalele acţiuni ale hormonului paratiroidian (PTH) şi 1,25-(OH)2D în menţinerea homeostaziei calciului şi fosfatului. (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Acţiunea renală a PTH este rapidă, având loc în câteva minute după o creştere a hormonului. Totuşi, efectul general al PTH asupra rinichilor depinde de mai mulţi factori. Când hipocalcemia este prezentă şi PTH este crescută, excreţia urinară de calciu este scăzută. Aceasta reflectă expresia completă a efectului renal primar al PTH de a îmbunătăţi reabsorbţia renală a calciului. Când nivelurile de PTH sunt ridicate în hiperparatiroidismul primar, hipercalcemia rezultă din mobilizarea crescută a calciului din oase şi absorbţia sporită a calciului intestinal. Aceste evenimente cresc livrarea de calciu în filtratul glomerular. Deoarece se filtrează mai mult calciu, se excretă mai mult prin urină, în ciuda nivelurilor ridicate de PTH. Dacă încărcătura filtrată de calciu este normală sau scăzută la un pacient cu hiperparatiroidism primar - din cauza unui aport scăzut de calciu alimentar sau a osului demineralizat - excreţia urinară de calciu poate fi normală sau chiar scăzută. Astfel, poate exista o variabilitate considerabilă în excreţia de calciu în rândul pacienţilor cu hiperparatiroidism.

Dacă funcţia renală este normală, creşterea cronică a PTH seric creşte producţia renală de 1,25-(OH)2D. Acest hormon steroid stimulează atât absorbţia calciului, cât şi a fosfatului în intestinul subţire (vezi Figura 17-6). Efectul necesită cel puţin 24 de ore pentru a se dezvolta pe deplin şi a începe să restabilească nivelurile normale de calciu. Realizarea eucalcemiei conduce apoi la o reajustare descendentă a ratei secretorii de PTH. Orice creştere a 1,25-(OH)2D serveşte la inhibarea sintezei ulterioare de PTH prin legarea de receptorii de vitamina D din paratiroidă.

Efectul major al PTH asupra manipulării fosfatului este de a promova excreţia acestuia prin inhibarea transportului de fosfat dependent de sodiu în tubul proximal. Se crede că nivelurile serice de fosfat afectează direct ratele de secreţie de PTH, hiperfosfatemia servind la stimularea secreţiei de PTH printr-un mecanism incert, posibil prin CaSR. Hipofosfatemia îmbunătăţeşte conversia 25-(OH)D în 1,25-(OH)2D în rinichi, care prin efectele sale intestinale şi renale favorizează retenţia de fosfat. Hiperfosfatemia inhibă, de asemenea, producţia de 1,25-(OH)2D (vezi mai jos) şi scade calciul seric prin complexarea cu acesta în circulaţie.

PTH creşte şi excreţia urinară de bicarbonat prin acţiunea sa asupra tubului proximal. Aceasta poate produce acidoză tubulară renală proximală. Aceste răspunsuri fiziologice la PTH sunt baza pentru hipofosfatemia şi acidoza hipercloremică observate frecvent la pacienţii cu hiperparatiroidism. Deshidratarea este, de asemenea, frecventă în hipercalcemia moderată până la severă de orice origine. Acest lucru se datorează efectului hipercalcemiei asupra acţiunii vasopresinei în membrul ascendent gros medular al rinichiului. Nivelurile ridicate de calciu, probabil prin interacţiunea cu CaSR renale, tochează capacitatea vasopresinei endogene de a stimula reabsorbţia apei. Astfel, hipercalcemia induce diabet insipid nefrogen rezistent la vasopresină.

În combinaţie cu 1,25-(OH)2D, PTH creşte resorbţia osoasă pentru a restabili normocalcemia (vezi mai jos). PTH îmbunătăţeşte activitatea osteoclastică prin stimularea activatorului receptor al ligandului factorului nuclear kappa B (RANK-L), care este exprimat de celulele din linia osteoblastică (inclusiv celulele stromale şi osteoblastele). RANK-L

interacţionează cu receptorul său, RANK, pe celulele liniei osteoclaste pentru a stimula diferenţierea şi răspunsurile funcţionale ale acestora, în special resorbţia osoasă (Figura 17-7). Odată ce resorbţia încetează, apare formarea osului, deoarece procesele de resorbţie şi formare sunt cuplate. În hiperparatiroidismul primar şi secundar, când ratele de producţie de PTH sunt excesive, pierderea netă osoasă poate apărea în timp, poate pentru că, deşi procesele de formare şi resorbţie sunt cuplate, acestea pot să nu aibă loc cu o eficienţă de 100%.

FIGURA 17-7 Interacţiuni celulă-celulă şi molecule esenţiale pentru diferenţierea şi activarea osteoclastelor. O moleculă de suprafaţă celulară cunoscută sub numele de RANK-L pe celulele stromale osteoblastice din măduva osoasă poate interacţiona cu celulele precursoare osteoclastice din măduva osoasă (derivate din celulele din linia monocitară) prin moleculele de suprafaţă celulară denumite RANK. Această interacţiune, în prezenţa unui factor suficient de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF), promovează diferenţierea şi fuziunea acestor celule, în cele din urmă pentru a forma osteoclaste mature şi permite activarea osteoclastelor, altfel repaus, pentru a resorbi osul. Aceste căi sunt interferate de elaborarea unei molecule secretate de receptor momeală pentru RANK-L cunoscută sub numele de osteoprotegerină (OPG), care blochează activarea şi diferenţierea osteoclastelor.

(Oc, osteoclast.) (Redesenat, cu permisiunea, din Goltzman D. Osteolysis and cancer. J Clin Invest. 2001;107:1219.)

PEPTIDE ÎNLEGATE DE HORMONUL PARATIROID

PTHrP este o peptidă de 141 aminoacizi care este omoloagă cu PTH în regiunea sa amino terminală (Figura 17-8) şi se leagă de receptorul PTH de tip 1. În consecinţă, PTHrP are efecte asupra oaselor şi rinichilor similare cu cele ale PTH; creşte resorbţia osoasă, creşte excreţia de fosfat şi scade excreţia renală de calciu. PTHrP este secretat de celulele tumorale şi a fost identificat iniţial ca fiind cauza hipercalcemiei maligne, un sindrom care poate imita hiperparatiroidismul primar (vezi discuţia ulterioară).

FIGURA 17-8 Secvenţa de aminoacizi a restului de 34 de aminoacizi la peptida înrudită cu hormonul paratiroidian N-terminal (PTH). Aminoacizii care sunt identici cu cei din PTH sunt prezentaţi cu margini galbene închise. (Redesenat, cu permisiunea, din Felig P et al, eds. Endocrinology and Metabolism, a 3-a ed. McGraw-Hill, 1995.)

Spre deosebire de PTH, care este produs exclusiv de celulele paratiroidiene, PTHrP este produs în multe ţesuturi normale. Funcţionează în principal ca factor de creştere şi

diferenţiere a ţesuturilor la nivel local şi un regulator al tonusului muşchilor netezi. În dezvoltarea normală a cartilajului şi osului, PTHrP stimulează proliferarea condrocitelor şi inhibă mineralizarea cartilajului. Embrionii fără PTHrP sunt neviabili, cu multiple anomalii ale osului şi cartilajului. De asemenea, PTHrP pare să regleze dezvoltarea normală a pielii, foliculilor de păr, dinţilor şi sânului. PTHrP joacă un rol important în determinarea conţinutului de calciu al laptelui de la animalele care alăptează.

În ciuda legării PTHrP de acelaşi receptor PTH-1 (vezi mai sus) pentru a obţine majoritatea efectelor sale fiziologice, noi studii indică faptul că consecinţele interacţiunii PTH şi PTHrP cu receptorul sunt surprinzător de diferite. Fiecare peptidă are efecte diferite asupra stării conformaţionale şi a gradului de activare a receptorului, în special în ceea ce priveşte intensitatea şi durata răspunsului de semnalizare AMP ciclic în aval.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi tipurile de celule din glanda paratiroidă.

Cum influenţează concentraţia serică de albumină şi pH-ul sângelui distribuţia calciului în fracţiuni ionizate şi legate de proteine?

Ce progrese s-au produs în imunoarea cu două locaţii - spune pentru PTH care afectează pacienţii uremici?

Care sunt acţiunile PTH şi 1,25-(OH)2D asupra osului, rinichilor şi tractului gastro-intestinal?

Ce este PTHrP? Cum este acţiunea sa similară şi diferită de cea a PTH?

OS

Majoritatea oaselor conţin două tipuri de ţesut. La exterior se află os cortical sau compact, care reprezintă 80% din masa scheletică şi joacă un rol semnificativ în a conferi osului rezistenţa. În interior se află os trabecular sau spongios, care reprezintă 20% din masa scheletului. Osul trabecular este format din plăci interconectate, trabeculele, care sunt acoperite de celule osoase şi sunt locuri de remodelare activă. Spaţiile din acest fagure neregulat sunt umplute cu măduvă osoasă: fie măduvă roşie, în care este activă hematopoieza, fie măduvă albă, care este în principal grăsime. Datorită raportului său mare suprafaţă-volum şi a activităţii celulare abundente, osul trabecular este remodelat mai rapid decât osul cortical. Datorită raportului scăzut dintre suprafaţă şi volum, osul cortical este remodelat lent.

Pentru a înţelege procesul de remodelare, este important să ştiţi ceva despre celulele osoase. Osteocitele, cele mai abundente celule din os (~95% din toate celulele), se află în descendenţa osteoblastelor şi rezidă adânc în matrice. Printre funcţiile osteocitelor se numără mecanorecepţia şi transducţia semnalelor de încărcare care induc modificări în remodelarea osoasă. Osteoclastele, celule gigantice multinucleate specializate pentru resorbţia osoasă, sunt celule diferenţiate terminal care apar continuu din precursorii

hematopoietici din linia macrofage/monocite. Formarea osteoclastelor necesită factorul de creştere hematopoietic factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) şi un semnal de la celulele stromale ale măduvei. Semnalul critic, RANK-L, fie rezidă pe suprafaţa celulelor stromale ale măduvei osoase şi a celulelor osteoblastice, fie este secretat în mediul extracelular. Această moleculă, necesară pentru diferenţierea şi activarea osteoclastelor, se leagă de receptorul său, RANK, pe precursorii osteoclastelor şi semnalează interiorul celulei. O varietate de celule, inclusiv cele din măduvă, produc un receptor momeală solubil, secretat, osteoprotegerina (OPG), care leagă RANK-L, prevenind astfel interacţiunea sa cu RANK şi oprind diferenţierea şi activarea osteoclastelor (vezi Figura 17-7). Pe măsură ce osteoclastele se maturizează, ele dobândesc capacitatea de a produce enzime specifice osteoclastelor şi fuzionează pentru a deveni o celulă multinucleată matură. Procesul de maturare este accelerat de hormonii de resorbţie osoasă, cum ar fi PTH şi 1,25-(OH)2D, probabil prin efectele lor asupra sistemului RANK-L/OPG.

Pentru a resorbi osul, osteoclastul matur se aşează pe suprafaţa osului şi etanşează o zonă prin formarea unui inel adeziv în care integrinele celulare se leagă de proteinele receptorului din matricea osoasă (Figura 17-9). Deasupra unei zone izolate a suprafeţei osoase, osteoclastul dezvoltă o structură a membranei plasmatice elaborat invaginată numită marginea ciufulită. Marginea ciufulită este un organel distinct, dar acţionează în esenţă ca un lizozom imens, dizolvând mineralul osos prin secretarea de acid pe suprafaţa osoasă izolată şi, simultan, descompunerea matricei osoase prin secretarea colagenazei şi proteazei. Peptidele de colagen rezultate au legături încrucişate care pot fi testate în urină ca măsură a ratelor de resorbţie osoasă. Principala modalitate prin care poate fi controlată resorbţia osoasă este prin reglarea formării osteoclastelor mature şi prin reglarea activităţii acestora. Osteoblastul, sau celula formatoare de os, ia naştere dintr-o celulă stem mezenchimală indusă să se diferenţieze în micromediul măduvei osoase. Când formează în mod activ osul, osteoblastul este o celulă înaltă, plinuţă, cu un aparat Golgi abundent. Pe suprafeţele active care formează os, osteoblastele se găsesc unul lângă altul, depunând matricea osoasă secretând proteine şi proteoglicani. Cea mai importantă proteină a matricei osoase este colagenul de tip I, care reprezintă 90% din matricea osoasă şi este depusă în straturi regulate care servesc drept schelă principală pentru depunerea mineralelor.

FIGURA 17-9 Vedere schematică a unui osteoclast activ. Sunt prezentaţi receptorii de calcitonină, marginea ciufulită, enzimele şi canalele implicate în secretarea acidului pe suprafaţa osoasă. Integrinele (alfa V, beta 3) sunt receptori transmembranari de pe osteoclaste, care se leagă de determinanţi (RGD) din proteinele matricei osoase, cum ar fi fibronectinele. Integrinele sunt responsabile pentru ataşarea strânsă a osteoclastelor de suprafaţa osoasă. Cathepsina K şi alte enzime lizozomale sunt secretate în groapa de resorbţie pentru a dizolva matricea. (Modificat din Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10th ed. McGraw-Hill, 2017. Redesenat, cu permisiune, din Felig P et al, eds. În: Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Copyright © 1995 de către The McGraw-Hill, Inc.) Companies

După aşezarea matricei osoase, osteoblastele o mineralizează prin depunerea cristalelor de hidroxiapatită într-o matrice ordonată pe straturile de colagen pentru a produce os lamelar. Procesul de mineralizare este puţin înţeles, dar necesită un aport adecvat de calciu extracelular şi fosfat, precum şi enzima fosfatază alcalină, care este secretată în cantităţi mari de osteoblastele active.

Remodelarea osoasă are loc într-un ciclu ordonat în care osul vechi este resorbit şi se depune os nou. Osul cortical este remodelat din interior prin tăierea conurilor (Figura 17-1), grupuri de osteoclaste care taie tuneluri prin osul compact. Ele sunt urmate de trasarea osteoblastelor, căptuşirea tunelurilor şi aşezarea unui cilindru de os nou pe pereţii lor, astfel încât tunelurile sunt îngustate progresiv până când tot ce rămâne sunt micile canale haversian, prin care celulele rămase în urmă ca osteocite rezidente sunt hrănite.

FIGURA 17-10 Un con de tăiere care remodelează osul cortical. (Modificat din Gardner DG et al, eds. Greenspan's

Endocrinologie de bază şi clinică, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017. Redesenat, cu permisiune, din Felig P et al, eds. În: Endocrinologie şi Metabolism, ed. a III-a. Copyright © 1995 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

În osul trabecular, procesul de remodelare are loc la suprafaţă (Figura 1711). Osteoclastele excapă mai întâi o groapă, care este apoi umplută cu byosteoblaste osoase noi. La un adult normal, acest ciclu durează aproximativ 200 de zile. La fiecare loc de remodelare, resorbţia osoasă şi formarea de os nou sunt de obicei cuplate strâns, astfel încât, într-o stare de echilibru osos net zero, cantitatea de os nou format este exact echivalentă cu cantitatea de os vechi resorbită. Acest grad de echilibru este însă scurt. De la aproximativ 20 până la 30 de ani, masa osoasă se consolidează în urma câştigurilor în creştere şi depuneri minerale realizate în timpul adolescenţei. Începând cu vârsta de 30-35 de ani, femelele adulte încep să piardă lent osul.

1. Recrutarea si activarea osteoclastelor

2. Resorbţia şi recrutarea osteoblastelor

3. Formarea osului osteoblastic

4. Ciclu de remodelare finalizat

FIGURA 17—11 Etape succesive în remodelarea osului trabecular. (Redesenat, cu permisiune, din Felig P et

al, eds. Endocrinologie şi metabolism, ed. a III-a. McGraw-Hill, 1995.)

Modul în care osteoclastele şi osteoblastele comunică pentru a obţine cuplarea care asigură echilibrul osos perfect (sau aproape perfect) nu este pe deplin cunoscut. Se pare că semnalele importante sunt locale, nu sistemice. Deşi nu au fost identificaţi cu certitudine, un candidat este RANK-L (descris mai sus). RANK-L pe suprafaţa celulei sau ca moleculă solubilă se leagă de precursorii osteoclastelor şi sprijină dezvoltarea şi diferenţierea acestora. RANK-L se leagă de asemenea de RANK pe osteoclaste mature şi mediază procesul de resorbţie. Remodelarea osoasa nu necesita in mod absolut hormoni sistemici, cu exceptia asigurarii unui aport adecvat de calciu si fosfat. Cu toate acestea, hormonii sistemici folosesc osul ca sursă de minerale pentru a regla homeostazia calciului extracelular. Osteoblastele au receptori pentru PTH şi 1,25-(OH)2D, dar osteoclastele nu au. Osteoclastele izolate nu răspund la PTH sau vitamina D, decât în prezenţa osteoblastelor. Acest mecanism de cuplare asigură că atunci când resorbţia osoasă este activată de PTH (de exemplu, pentru a furniza calciu pentru a corecta hipocalcemia), formarea osoasă va creşte şi ea, având tendinţa de a reface osul pierdut.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi cele două tipuri de ţesut osos.

Cum este controlată resorbţia osoasă de către osteoclaste?

Care este rolul osteoblastelor în formarea osului? Cum sunt cuplate acţiunile osteoblastelor şi osteoclastelor?

VITAMINA D

Vitamina D este de fapt un prohormon produs în derm ca răspuns la expunerea la ultraviolete B (UVB) şi metabolizat în formele sale active mai întâi în ficat, apoi în rinichi. Cantitatea de expunere la soare necesară pentru a produce suficientă vitamina D este dificil de estimat din cauza diferenţelor individuale de pigmentare a pielii, latitudine şi moment al zilei. Sursele alimentare sunt relativ modeste în conţinutul de vitamina D.

Fiziologie

7-Dehidrocolesterolul, stocat în epidermă, este transformat în vitamina D3 (colecalciferol) prin lumina ultravioletă (lungimi de undă de 280-310 nm) (figura 1712). Acest pas implică ruperea inelului B al structurii colesterolului pentru a produce un secosteroid; hormonii cu un nucleu de colesterol intact (de exemplu, estrogen) se numesc steroizi. Un proces similar are loc la plante cu o mică diferenţă structurală, rezultând mai degrabă vitamina D2 decât vitamina D3. Vitamina D2 este activată în mod similar cu D3 la om, dar pare să aibă o afinitate de legare scăzută pentru proteina de legare a vitaminei D (DBP), ceea ce duce la un clearance îmbunătăţit. Acest lucru este evident în special atunci când doze mari intermitente (adică, o dată pe săptămână), mai degrabă decât doze zilnice unice, sunt utilizate medical în tratamentul deficienţei de vitamina D.

Acetat

FIGURA 17-12 Formarea şi activarea vitaminei D. (Redesenat, cu permisiunea, din Felig P et al, eds. Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

Deşi sinteza cutanată a vitaminei D poate fi suficientă pentru a preveni rahitismul (manifestarea scheletică evidentă a deficienţei de vitamina D), nu este clar că expunerea la soare poate fi obţinută în cantităţi suficiente pentru a optimiza rezervele de vitamina D fără consecinţe nefaste asupra pielii. Mai mult, la majoritatea latitudinilor din Statele Unite, radiaţia UVB este insuficientă în lumina soarelui în timpul lunilor de iarnă pentru a induce producţia cutanată de vitamina D. În 2011, Institutul de Medicină a revizuit aporturile recomandate de vitamina D, recomandând un consum de 400 lU/zi până la vârsta de 1 an, 600 lU/80 de ani şi 600 lU/80 de ani. lU/zi pentru persoanele cu vârsta peste 70 de ani. În Statele Unite, laptele este suplimentat cu 400 UI de vitamina D pe litru. Suplimentele alimentare de vitamina D constau din vitamina D2 (ergocalciferol) si vitamina D3 (colecalciferol).

Deşi există o reglare minimă a producţiei de vitamina D în piele, expunerea sporită la soare nu are ca rezultat toxicitatea vitaminei D, deoarece vitamina D este foto-convertită în metaboliţi inactivi atunci când nivelul pielii de vitamina D creşte. Vitamina D formata in piele este o substanta lipofila care este transportata la ficat legata de albumina si de un DBP specific. Vitamina D ingerată este transportată la ficat prin intermediul chilomicronilor. În ficat, vitamina D este hidroxilată pentru a produce 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D) (vezi Figura 17-12). Acest proces nu este strict reglementat. 25-(OH)D este transportat de DBP în

ser către ţesuturile ţintă şi este stocat în ficat şi ţesuturile adipoase. Testul clinic pentru deficienţa de vitamina D este o măsurare a nivelului seric de 25-(OH)D.

Etapa finală de procesare metabolică în sinteza hormonului activ circulant, 1,25-(OH)2D, are loc în principal în rinichi, deşi multe ţesuturi pot activa local vitamina D pentru funcţiile paracrine şi autocrine. Conversia 25-(OH)D în 1,25-(OH)2D de către 25-(OH)D 1-hidroxilază în cortexul renal este strâns reglată. Sinteza 1,25-(OH)2D este crescută de PTH, legând astfel formarea 1,25-(OH)2D strâns de PTH în controlul integrat al homeostaziei calciului. Producţia de 1,25-(OH)2D este, de asemenea, stimulată de hipofosfatemie şi hipocalcemie. Pe de altă parte, producţia de 1,25(OH)2D este redusă prin creşterea calciului seric, a fosfatului şi a factorului de creştere a fibroblastelor (FGF)-23 şi prin scăderea PTH seric. Ca control suplimentar, 1,25-(OH)2D induce enzima 24-hidroxilaza, care cataboliză 25-(OH)D şi 1,25-(OH)2D, reducând astfel nivelurile acestora. Controlul coordonat de PTH, nivelurile de minerale din sânge şi aportul de vitamina D este foarte eficient. Nivelurile serice de 1,25-(OH)2D variază doar uşor într-o gamă enormă de rate de producţie de vitamina D, dar răspund exact la modificările nivelurilor serice de calciu şi fosfat în limitele normale.

Acţiunea Vitaminei D

Receptorul de vitamina D este un membru al superfamiliei receptorilor de steroizi a receptorilor nucleari de legare a ADN-ului. La legarea ligandului, receptorul se ataşează la situsurile amplificatoare din genele ţintă şi reglează direct transcripţia acestora. Astfel, multe dintre efectele vitaminei D implică sinteza de ARN şi proteine noi. Deşi mulţi metaboliţi ai vitaminei D sunt recunoscuţi de receptor, 1,25-(OH)2D are o afinitate de aproximativ 1000 de ori mai mare decât cea a 25-(OH)D. 25-(OH)D este prezent în circulaţie în cantităţi de nanograme, în timp ce 1,25-(OH)2D circulă în cantităţi de picograme; astfel, alţi metaboliţi ai vitaminei D în afară de 1,25-(OH)2D pot interacţiona cu receptorul vitaminei D pentru a produce efecte clinice.

Organele ţintă primare pentru 1,25-(OH)2D sunt intestinul şi osul. Cea mai esenţială acţiune a 1,25-(OH)2D este de a stimula transportul intestinal activ al calciului în duoden. De asemenea, calciul poate fi absorbit pasiv pe o cale paracelulară în intestinul subţire. Cu toate acestea, în special la aportul scăzut de calciu, majoritatea absorbţiei gastrointestinale de calciu este mediată de procesul activ mediat de vitamina D. 1,25-(OH)2D induce şi transportul activ al fosfatului, dar absorbţia pasivă domină acest proces, iar efectul net al 1,25-(OH)2D este mic.

În os, 1,25-(OH)2D reglează o serie de funcţii osteoblastice. Deficitul de vitamina D duce la rahitism, un defect de mineralizare. Cu toate acestea, defectul de mineralizare rezultă în principal din scăderea livrării de calciu şi fosfat către locurile de mineralizare. 1,25-(OH)2D stimulează, de asemenea, osteoclastele să resoarbă osul, eliberând calciu pentru a menţine concentraţia extracelulară de calciu. Această resorbţie rezultă probabil din activarea căii de semnalizare RANK-L/RANK de către 1,25-(OH)2D.

Pentru a demonstra interacţiunea dintre calciu, fosfor, PTH şi vitamina D, luaţi în considerare o persoană care trece de la un aport normal ridicat la un aport scăzut de calciu şi fosfat: de la 1200 la 300 mg/zi de calciu (echivalentul a lăsa trei pahare de lapte din dietă). Absorbţia netă a calciului scade brusc, determinând o scădere tranzitorie a nivelului de calciu seric. Aceasta activează un răspuns homeostatic condus de o creştere a PTH. Nivelul crescut de PTH stimulează eliberarea calciului din oase şi reţinerea calciului de către rinichi. În plus, creşterea PTH, scăderea calciului şi scăderea concomitentă a nivelului de fosfat seric (din cauza scăderii aportului şi a fosfaturiei induse de PTH) activează sinteza renală de 1,25-(OH)2D. 1,25-(OH)2D măreşte fracţia de calciu absorbită din intestin, creşte şi mai mult eliberarea de calciu din oase şi restabileşte calciul seric la normal. 1,25-(OH)2D promovează, de asemenea, absorbţia intestinală a fosforului, deşi absorbţia fosforului este mult mai puţin reglată decât absorbţia calciului. În timp ce aceste mecanisme pot compensa un aport scăzut de calciu alimentar şi pot menţine nivelurile normale ale calciului seric şi fosforului, acest lucru se face în detrimentul mobilizării calciului stocat din oase şi al menţinerii unui nivel ridicat de PTH. Pe termen lung, aceste mecanisme compensatorii vor duce la epuizarea calciului scheletic, o resorbţie osoasă crescută şi integritatea scheletică compromisă.

FACTORUL DE CREŞTERE A FIBROBLAST-23 (FGF-23)

FGF-23 Biochimie

FGF-23 este un membru al familiei mari de FGF, de obicei factori locali importanţi în controlul proliferării şi diferenţierii celulare. FGF-23, spre deosebire de alţi membri ai familiei FGF, joacă un rol central în reglarea homeostaziei sistemice a fosfatului, a metabolismului vitaminei D şi a mineralizării osoase. Studiile rudelor cu tulburări genetice rare, precum şi modelele de şoareci transgenici şi knockout care vizează molecule esenţiale în cascadele de semnalizare FGF-23, au demonstrat importanţa FGF-23 în metabolismul fosfatului şi mineralizarea scheletului.

Fiziologia FGF-23

FGF-23 este produs de multe ţesuturi din organism, dar sursa sa primară este osul şi, în special, osteocitele. Un regulator critic al producţiei de FGF-23 este nivelul de fosfat seric (Figura 17-13). În condiţii fiziologice normale, când nivelul de fosfat creşte (de exemplu, dieta bogată în fosfat, insuficienţă renală), nivelurile de FGF-23 cresc. Când nivelurile serice de fosfat scad (de exemplu, epuizarea fosfatului, dieta cu conţinut scăzut de fosfat), nivelurile serice de FGF-23 scad. În stările de exces de fosfat, FGF-23 reduce expresia co-transportatorilor de fosfat de sodiu (NaPi 2a şi 2c) în rinichi şi intestin. Acest lucru duce la excreţia rapidă a fosfatului de către rinichi şi la reducerea absorbţiei intestinale a fosfatului, care, la rândul lor, restabileşte nivelul de fosfat seric la normal. Pentru a controla în continuare cantitatea de fosfat livrată în circulaţie, FGF-23 inhibă şi producţia renală de 1,25-(OH)2D (vezi Figura 17-13), scăzând şi mai mult absorbţia intestinală de fosfor. Aceste acţiuni directe ale FGF-23 sunt mediate de receptorii FGF şi de proteina transmembranară

co-receptor a acestora klotho. Acest complex co-receptor devine un receptor de mare afinitate pentru FGF-23 în ţesuturile sale ţintă.

FIGURA 17—13 Homeostazia fosfatului este menţinută prin acţiunile coordonate ale FGF-23 şi 1,25(OH)2D. Nivelurile scăzute de fosfat seric (PO4) suprimă producţia de FGF-23, ceea ce creşte producţia de 1,25(OH)2D şi expresia transportatorilor renali şi intestinali de fosfat (NaPi 2a, 2c). Ca urmare, reabsorbţia intestinală şi renală a fosfatului creşte pentru a restabili fosfatul seric la normal. Când nivelul seric al fosfatului creşte, nivelul FGF-23 creşte, suprimând astfel aceleaşi căi biochimice şi restabilind echilibrul seric al fosfatului.

Rolul FGF-23 în boală

Studiul mai multor tulburări rare a definit acţiunile cheie ale FGF-23 în metabolismul fosfatului şi vitaminei D. Tulburările excesului de FGF-23 includ rahitismul hipofosfatemic legat de X, rahitismul hipofosfatemic autosomal dominant şi osteomalacia indusă de tumori (Tabelul 17-12; vezi şi secţiunea Osteomalacie, mai jos). Hipofosfatemia şi osteomalacia, care rezultă din pierderea de fosfat cu un nivel seric scăzut sau inadecvat normal de 1,25-(OH)2D, sunt semnele distinctive ale acestor tulburări. În schimb, pierderea funcţiei FGF-23, din cauza unor tulburări genetice rare, este asociată cu sindroame de calcifiere ectopică, mineralizare anormală şi hiperfosfatemie. Nivelurile de FGF-23 cresc progresiv pe măsură ce boala renală cronică (CKD) se agravează. Temporal, se pare că nivelurile de FGF-23 cresc mai devreme în CKD decât nivelurile de PTH şi că FGF-23 poate fi important în suprimarea 1,25-(OH)2D în CKD.

17—1 Cauzele hiperparatiroidismului primar.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se produce vitamina D din 7-dehidrocolesterol?

Unde se depozitează vitamina D?

Unde are loc ultimul pas în activarea vitaminei D şi cum este reglementat?

Care sunt acţiunile vitaminei D?

CELULELE PARAFOLICULARE (CELULELE C)

Anatomie şi histologie

Celulele C ale glandei tiroide secretă hormonul peptidic calcitonina. Ele constituie 0,1% sau mai puţin din masa celulelor tiroidiene şi sunt distribuite în părţile centrale ale lobilor laterali ai tiroidei, în special între treimile superioare şi mijlocii ale lobilor. Celulele C sunt celule neuroendocrine derivate din corpul ultimobranhial, o structură care fuzionează cu tiroida.

Celulele C sunt celule mici, în formă de fus sau poligonale, distribuite în toată tiroida. Conţin granule abundente, mitocondrii şi Golgi. Ele pot fi prezente ca celule unice sau aranjate în cuiburi, cordoane şi foiţe în interiorul parenchimului tiroidian. Ele se găsesc adesea în foliculii tiroidieni, sunt mai mari decât celulele foliculare şi colorează pozitiv calcitonina.

Fiziologie

Calcitonina este un hormon peptidic cu 32 de aminoacizi cu un inel disulfuric amino terminal cu şapte membri şi prolineamidă carboxil terminală (Figura 17-14). Procesarea diferenţială a genei calcitoninei poate duce la producerea fie a calcitoninei în celulele C, fie a peptidei legate de gena calcitoninei în neuroni. Deşi atât calcitonina, cât şi peptida legată de gena calcitoninei au demonstrat efecte clinice în doze farmacologice, funcţia peptidelor la niveluri fiziologice normale este necunoscută. Tumorile cu celule C pot elibera ambele peptide.

h2n

FIGURA 17-14 Secvenţa de aminoacizi a calcitoninei umane, demonstrând caracteristicile sale biochimice, inclusiv o punte disulfurică amino terminală şi prolineamidă carboxil terminală.

Hipercalcemia stimulează eliberarea calcitoninei prin activarea CaSR în celulele C. Modificări substanţiale ale calciului seric sunt în mod normal necesare pentru a modula eliberarea de calcitonină. Nu se ştie dacă mici modificări fiziologice ale calciului seric, care modulează rapid secreţia de PTH, provoacă modificări semnificative ale nivelurilor de calcitonine. Hormonii gastrointestinali colecistochinină şi gastrină sunt, de asemenea, secretagogi ai calcitoninei. Secreţia de calcitonină in vivo este evaluată prin măsurarea nivelurilor serice cu un radioimunotest cu două locaţii.

Acţiunile calcitoninei

Calcitonina interacţionează cu receptorii din rinichi şi oase. Această interacţiune stimulează activitatea adenilil ciclază şi generarea de cAMP (aşa cum se arată în Figura 17-5 pentru PTH). La rinichi, receptorii calcitoninei sunt localizaţi în membrul cortical ascendent al ansei Henle, în timp ce în os, receptorii calcitoninei se găsesc pe osteoclaste.

Funcţia principală a calcitoninei este de a reduce calciul seric, iar acest hormon este eliberat rapid ca răspuns la hipercalcemie. Calcitonina inhibă resorbţia osteoclastică şi blochează rapid eliberarea de calciu şi fosfat din os. Ultimul efect este evident în câteva minute după administrarea calcitoninei. Aceste efecte duc în cele din urmă la o scădere a calciului seric şi a fosfatului.

Calcitonina acţionează direct asupra osteoclastelor şi blochează resorbţia osoasă indusă de hormoni precum PTH şi vitamina D. Potenţa calcitoninei depinde de rata de bază a resorbţiei osoase. Calcitonina are, de asemenea, un efect modest asupra rinichilor pentru a produce fosfaturie uşoară. Odată cu administrarea continuă a calcitoninei, apare o „scăpare" de la efectele acesteia asupra calciului seric.

Importanţa generală a calcitoninei în menţinerea homeostaziei calciului este neclară. Concentraţiile de calciu seric sunt normale la pacienţii după tiroidectomie, care îndepărtează toate celulele C funcţionale. În mod similar, calcitonina creşte de obicei la niveluri foarte ridicate la pacienţii cu carcinom medular al tiroidei, fără niciun efect aparent asupra nivelurilor de calciu seric.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt acţiunile calcitoninei?

Care este efectul tiroidectomiei asupra calciului seric?

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR SELECTATE ALE METABOLISMULUI CALCIULUI

PRIMAR & SECUNDAR

HIPERPARATIROIDISM

Etiologie

Hiperparatiroidismul primar se datorează producţiei şi eliberării excesive de PTH de către glandele paratiroide. Prevalenţa hiperparatiroidismului este de aproximativ 1:1000 în Statele Unite, iar incidenţa bolii creşte odată cu vârsta. Grupul de pacienti cel mai frecvent afectat este femeile aflate in postmenopauza.

Hiperparatiroidismul primar poate fi cauzat de oricare dintre următoarele: adenom, hiperplazie sau carcinom (Tabelul 17-1). Adenoamele cu celule principale sunt cea mai frecventă cauză, reprezentând aproape 85% din toate cazurile. Marea majoritate a adenoamelor paratiroidiene apar sporadic şi sunt solitare.

Hiperplazia paratiroidiană se referă la o mărire sau o anomalie a tuturor celor patru glande. În formele atipice de hiperplazie, doar o glandă poate fi mărită, dar celelalte trei glande prezintă de obicei cel puţin uşoare anomalii microscopice, cum ar fi celularitatea crescută şi conţinutul redus de grăsime. Distingerea dintre hiperplazie şi adenoame multiple este o provocare şi necesită, de obicei, examinarea tuturor

celor patru glande. Caracteristicile cheie pentru a judeca dacă o glandă este normală sau nu sunt dimensiunea, greutatea şi caracteristicile histologice.

Hiperplazia paratiroidiană poate face parte din sindroamele de neoplazie endocrină multiplă autozomal dominantă (MEN) (Tabelul 17-2). La pacienţii cu MEN-1, cauzate de mutaţii ale genei MEN1, care codifică proteina menina, există o penetrare mare a hiperparatiroidismului, care afectează până la 95% dintre pacienţi. Când glandele lor sunt examinate microscopic, există de obicei anomalii în toate cele patru glande. Hiperparatiroidismul recurent, chiar şi după o intervenţie chirurgicală cu succes iniţial, este frecvent la aceşti pacienţi. Hiperparatiroidismul apare şi în MEN-2A, deşi cu o frecvenţă mult mai mică (aproximativ 20%). Hiperparatiroidismul familial, fără alte caracteristici ale sindroamelor MEN, implică în mod caracteristic toate cele patru glande, dar există adesea asincronie în prezentarea hiperparatiroidismului. Rudele cu hiperparatiroidism izolat şi mutaţii în menină sunt considerate a fi variante alelice ale MEN-1. Sindromul hiperparatiroidism-tumoare maxilar şi hiperparatiroidismul izolat familial sunt alte cauze ale hiperparatiroidismului autosomal dominant. Primul include adesea fibroame osificante ale maxilarului şi tumori renale şi este cauzat de inactivarea mutaţiilor liniei germinale în gena HRPT2 care codifică proteina parafibromină.

17—2 Caracteristicile clinice ale sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă (MEN).

BĂRBAȚI-1

Tumori benigne paratiroidiene (foarte frecvente)

Tumori pancreatice (benigne sau maligne)

Gastrinom

Insulinomul

Glucagonom, VIPom (ambele rare)

Tumorile hipofizare

Creştere în timpul unei secunde

Secreţia de prolactină

AC TH-secret! ng

Alte tumori: lipoame, carcinoide, adenoame suprarenale şi tiroidiene

BĂRBAȚI-2A

Carcinom medular al tiroidei

Feocromocitom (benign sau malign)

Hiperparatiroidism (mai puțin frecvente)

BĂRBAȚI-2B

Carcinom medular al tiroidei

Feocromocitom

Nevroame mucoase, ganglioneuroame

habitus marfanoid

ACTH, hormon adrenocorticotrop; Vi P, polipeptidă intestinală vasoactivă.

Carcinomul paratiroidian este o malignitate rară, dar diagnosticul trebuie luat în considerare la un pacient cu hipercalcemie severă și o masă cervicală palpabilă.

La operație, cancerele sunt mai ferme decât adenoamele și mai probabil să fie atașate de structurile adiacente. Este uneori dificil să distingem carcinoamele paratiroidiene de adenoamele din motive histopatologice. Invazia vasculară sau capsulară de către celulele tumorale este un bun indicator al malignității, dar aceste caracteristici nu sunt întotdeauna prezente. În multe cazuri, recidivele locale sau metastazele la distanță la ficat, plămâni sau os sunt constatările clinice care susțin acest diagnostic. Aproximativ 20% dintre pacienții cu sindrom hiperparatiroidism-tumoare maxilar și mutații ale liniei germinale ale genei HRPT2 (descrisă mai sus) dezvoltă cancer paratiroidian. Mai mult, mutații în HRPT2 au fost găsite și în hiperparatiroidismul izolat familial și în cancerele paratiroidiene sporadice. Funcția celulară normală a parafibrominei este necunoscută.

Hiperparatiroidismul secundar implică hiperplazia glandulară difuză rezultată dintr-un defect în afara paratiroidelor. Hiperparatiroidismul secundar la pacienții cu funcție renală normală poate fi observat la pacienții cu stări severe de deficit de calciu și vitamina D (vezi mai jos). La pacienții cu CKD, mulți factori cauzali contribuie la creșterea adesea dramatică a glandelor paratiroide. Acestea includ scăderea producției de 1,25-(OH)2D, absorbția intestinală redusă de calciu, rezistența scheletică la PTH, retenția renală de fosfat și niveluri cronice ridicate de FGF-23.

Patogeneza

Secreția de PTH în hiperparatiroidismul primar este excesivă, având în vedere nivelul de calciu seric. La nivel celular, există atât creșterea masei celulare, cât și un defect secretor. Acesta din urmă se caracterizează prin sensibilitatea redusă a secreției de PTH la suprimarea prin concentrația crescută de calciu seric. Acest defect reglator calitativ este mai frecvent decât secreția cu adevărat autonomă. Astfel, glandele paratiroide ale pacienților cu hiperparatiroidism primar sunt de obicei mărite și, in vitro, demonstrează o „deplasare la

dreapta" a punctului de referinţă de calciu pentru secreţie (Figura 17-15). Modul în care aceste două defecte interacţionează în patogeneza bolii rămâne pe deplin elucidat.

FIGURA 17-15 Secreţia de PTH in vitro din celulele paratiroide umane de la pacienţii cu paratiroidă

adenoame şi hiperplazie. Punctul de referinţă pentru secreţie este concentraţia de calciu la care eliberarea de PTH este suprimată cu 50%. Acesta este deplasat spre dreapta în majoritatea adenoamelor paratiroidiene comparativ cu ţesuturile normale, în care punctul de referinţă este de aproximativ 1,0 mmol/L calciu ionizat. (Redesenat, cu permisiunea, din Brown EM et al. Celule dispersate preparate din glandele paratiroide umane: sensibilitate distinctă la calciu a adenoamelor vs hiperplazia primară. J Clin Endocrinol Metab. 1978;46:267. Cu permisiunea Oxford University Press în numele Societăţii Endocrine.)

Defectele genetice responsabile de hiperparatiroidismul primar au primit o atenţie considerabilă. Genele care reglează ciclul celular sunt considerate a fi importante în patogeneza unui subset semnificativ de tumori paratiroidiene. Gena PRAD1 (adenom de rearanjament paratiroidian), al cărei produs este o ciclină D1, a fost implicată în dezvoltarea tumorilor paratiroidiene şi, de asemenea, în patogeneza mai multor tumori maligne (limfoame cu celule B, cancere de sân şi plămâni şi cancere cu celule scuamoase ale capului şi gâtului). Ciclinele sunt proteine de reglare a ciclului celular. Gena PRAD1 este situată pe braţul lung al cromozomului 11, la fel ca şi gena care codifică PTH. Analiza ADN-ului tumorii paratiroidiene sugerează că are loc un eveniment de inversare a cromozomilor, care duce la juxtapunerea domeniului de reglare 5' al genei PTH în amonte de gena PRAD1 (Figura 17-16). Deoarece secvenţele de reglare din gena PTH sunt responsabile pentru transcripţia sa specifică celulei, a fost iniţial postulată că această inversare duce la o supraproducţie specifică celulelor paratiroide a produsului genei PRAD1. Ciclina D1 excesivă ar spori potenţialul de proliferare al celulelor care poartă această inversiune şi, având suficient timp, ar putea induce excesul de PTH. Un model de şoarece transgenic în care ciclina D1 este supraexprimată în ţesutul paratiroidian sub controlul promotorului genei PTH oferă dovada acestui mecanism patogenetic al hiperparatiroidismului primar.

FIGURA 17—16 Rearanjarea genetică propusă a cromozomului 11 într-un subset de adenoame paratiroidiene sporadice. O inversare a secvenţei ADN în apropierea centromerului cromozomului 11 plasează regiunea de reglare 5' a genei PTH (tot pe cromozomul 11) adiacent genei PRAD1, al cărei produs este implicat în controlul ciclului celular. Acest lucru plasează gena PRAD1 sub controlul secvenţelor de reglare a PTH, care ar fi prezis a fi foarte active în celulele paratiroidiene. (Redesenat, cu permisiunea, din Arnold A. Molecular genetics of parathyroid gland

neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:1109. Cu permisiunea Oxford University Press în numele Societăţii Endocrine.)

Gena responsabilă pentru MEN-1, care produce produsul proteic menină, a fost identificată în 1997. Se crede că funcţionează ca o genă supresoare de tumori. În conformitate cu ipoteza oncogenezei „două lovituri", pacienţii cu MEN-1 moştenesc o alela MEN1 anormală sau inactivată de la unul dintre părinţi. Acest defect germinativ este prezent în toate celulele. În timpul vieţii postnatale, cealaltă alele MEN1 dintr-o celulă paratiroidă, de exemplu, suferă mutaţii sau deleţii spontane. Dacă această a doua mutaţie conferă un avantaj de creştere celulelor descendente, există o creştere clonală a celulelor care poartă a doua mutaţie şi, în cele din urmă, rezultă o tumoră. În aproximativ 25% dintre adenoamele paratiroidiene benigne nonfamiliale, există pierderi alelice de ADN din cromozomul 11, unde este localizată gena MEN1.

Menina se localizează la nucleu, unde se leagă de factorul de transcripţie JunD in vitro şi suprimă transcripţia. Rolul meninei în fiziologia normală şi mecanismele prin care promovează formarea tumorii la nivelul hipofizei, pancreasului şi glandelor paratiroide sunt necunoscute. Şoarecii cu deleţia ţintită a ambelor gene care codifică omologii meninei murine (sau Menl) mor in utero. Şoarecii care sunt heterozigoţi pentru deleţia Menl supravieţuiesc, dar dezvoltă tumori în insulele pancreatice şi corticale suprarenale şi în glandele paratiroide, tiroide şi hipofizare pe măsură ce îmbătrânesc, servind drept model pentru sindromul MEN-1.

Testarea genetică este disponibilă pentru a detecta mutaţiile în gena MEN1, astfel încât să se poată face managementul adecvat al cazului şi consilierea genetică.

Hiperparatiroidismul în MEN-2A este cauzat de mutaţii în RET. Proteina RET, un receptor tirozin kinază, joacă un rol important în patogeneza celorlalte tumori endocrine din aceste sindroame, precum şi în carcinomul medular familial al tiroidei (vezi mai jos). Modul în care proteina RET mutantă modifică creşterea celulelor paratiroidiene sau secreţia de PTH nu a fost elucidat.

Manifestări clinice

Hiperparatiroidismul se poate prezenta în mai multe moduri. Pacienţii cu această boală pot fi asimptomatici, diagnosticul lor fiind pus prin teste de laborator screening. Alţi pacienţi pot avea complicaţii ale scheletului sau nefrolitiază. Deoarece calciul afectează funcţionarea aproape a oricărui sistem de organe, simptomele şi semnele hipercalcemiei sunt proteice (Tabelul 17-3). În funcţie de natura plângerilor, pacientul cu hiperparatiroidism primar poate fi suspectat de a avea o tulburare psihiatrică, o malignitate sau, mai rar, o boală granulomatoasă precum tuberculoza sau sarcoidoza.

17—3 Simptome şi semne de hiperparatiroidism primar.

„Dacă este prezent hiperparatiroidism moderat sau sever.

Hiperparatiroidismul primar este o afecţiune cronică în care excesul de PTH de lungă durată şi hipercalcemia pot produce simptomatologie în creştere, în special simptome de la calculi renali sau o masă osoasă scăzută. Pietrele recurente care conţin fosfat de calciu sau oxalat de calciu apar la 10-15% dintre pacienţii cu hiperparatiroidism primar. Nefrolitiaza poate fi complicată de obstrucţia tractului de evacuare urinară, infecţie şi insuficienţă renală progresivă. Pacienţii cu exces semnificativ de PTH pot prezenta un turnover osos crescut şi pierderea progresivă a masei osoase, în special la femeile aflate în postmenopauză. Acest lucru se reflectă în resorbţia subperiostală, osteoporoză (în special a osului cortical) şi chiar fracturi patologice.

O proporţie considerabilă de pacienţi cu hiperparatiroidism primar (50-80%) sunt totuşi asimptomatici. Aceşti pacienţi pot prezenta nicio deteriorare clinică dacă hiperparatiroidismul lor este monitorizat mai degrabă decât tratat chirurgical. Deoarece este dificil să identifici cu certitudine aceşti pacienţi atunci când se pune diagnosticul de hiperparatiroidism, urmărirea periodică este obligatorie. Studii recente indică faptul că masa osoasă se poate deteriora semnificativ, în special în zonele corticale (adică şold, antebraţ) după o urmărire conservatoare după 8-10 ani. Aceste observaţii au redeschis problema oportunităţii observării medicale pe termen lung în această afecţiune. Prin comparaţie, pacienţii cu boală uşoară care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale definitive asupra paratiroidei vor experimenta îmbunătăţiri ale masei osoase în timp. Aceste date ridică întrebarea cum un hiperparatiroidism primar uşor presupus a fi inofensiv poate fi dăunător pentru schelet.

Caracteristicile radiologice ale hiperparatiroidismului primar sunt cauzate de efectele cronice ale excesului de PTH asupra osului. Acestea includ resorbţia subperiostală (cel mai izbitor în clavicule şi falangele distale), masa osoasă generalizată scăzută şi tumorile maro clasice, dar acum rare. Mai puţin frecvent, osteoscleroza poate rezulta din acţiunea excesivă a PTH asupra osului. Filmele abdominale sau tomografia computerizată pot evidenţia nefrocalcinoză sau nefrolitiază.

Diagnosticul diferenţial complet al hipercalcemiei trebuie luat în considerare la toţi pacienţii cu această anomalie (Tabelul 17-4). Hiperparatiroidismul primar reprezintă majoritatea cazurilor de hipercalcemie în ambulatoriu (>90%). Diagnosticul de hiperparatiroidism primar este confirmat de cel puţin două măsurători simultane de calciu şi PTH intact. Un PTH crescut sau necorespunzător normal în cadrul hipercalcemiei este caracteristica cheie în stabilirea diagnosticului de hiperparatiroidism primar – cea mai frecventă cauză a hipercalcemiei dependente de PTH (Tabelul 17-5).

17—4 Diagnosticul diferenţial al hipercalcemiei.

Hiperparatiroidismul primar

Adenom

Carcinom

Hiperplazie

Hipercalcemie hipocalciurică familială

Moştenite: mutaţii CASR, GN All şi AP2S1

Dobândite: autoanticorpi care blochează detectarea CaSR a calciului sau transducţia semnalului

Hipercalcemie asociată malignităţii

Tumori solide (majoritatea cu producţie în exces de PTHrP)

Metastaze osteolitice locale

Mielom cu celule plasmatice

Leucemie şi limfom cu celule T la adulţi

Alte limfoame

Tireotoxicoza

Droguri

tiazide

Litiu

Intoxicaţie cu vitamina D sau A

1,25(OH)2D crescut

Boli granulomatoase

Sarcoidoza

Tuberculoză

Histoplasmoza (şi alte boli fungice)

Mutaţii în CYP2A41 reducând catabolismul 1,25(OH)5D

Sindromul lapte-alcali

AP2S1, subunitatea 1 a proteinei adaptoare 2;CaSR, receptor sensibil la calciu; GNA11, subunitatea alfa a lui G11; PTHrP, peptidă înrudită cu hormonul paratiroidian.

17—5 Constatări de laborator în hipercalcemie din diverse cauze.

N, normal; Und, nedetectabil; PTH, hormon paratiroidian; PTHrP, peptidă înrudită cu PTH. „Poate fi, de asemenea, scăzut, în funcţie de calciul alimentar şi de încărcătura filtrată de calciu. 3În cei 70-80% dintre pacienţii cu cancer şi o bază umorală pentru hipercalcemie.

Au fost raportate creşteri semnificative ale PTH la până la 25% dintre pacienţi. 41,25-(OH)p poate să nu fie ridicat la pacienții cu intoxicație cu vitamina D2 sau D3.

Pacienţii cu hiperparatiroidism secundar pot avea niveluri normale sau subnormale de calciu (vezi mai jos). Dacă funcţia renală este normală, fosfatul seric este adesea redus, din cauza efectelor fosfaturice ale nivelurilor ridicate de PTH. Deşi PTH seric este crescut, starea demineralizată a osului şi deficienţa cronică de vitamina D se combină pentru a produce o încărcătură scăzută de calciu filtrată. Prin urmare, excreţia urinară de calciu este adesea destul de scăzută. Nivelul de 25-(OH)D este, de asemenea, scăzut sau nedetectabil în deficienţa de vitamina D care rezultă dintr-o varietate de cauze.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIALA

Etiologie

La pacienţii cu hipercalcemie asimptomatică, trebuie luat în considerare diagnosticul de hipercalcemie hipocalciuric familială de tipul 1 până la 3. Persoanele cu hipercalcemie hipocalciurică familială au, de obicei, calciu şi magneziu seric crescut, niveluri normale sau uşor crescute de PTH şi hipocalciurie (vezi Tabelul 17-5). Hipercalcemia hipocalcurică familială de tip 1 şi 2 se datorează mutaţiilor genelor care codifică proteinele implicate în detectarea calciului extracelular. Hipercalcemia hipocalciurică familială de tip 1 se datorează mutaţiilor punctuale ale CASR, în timp ce hipercalcemia hipocalciurică familială de tip 2 este cauzată de mutaţii în subunitatea alfa proteinei G GNAS11. G alfa 11 cuplează CaSR cu semnalizarea fosfolipazei C din aval. Hipercalcemia hipocalciurică familială de tip 3 se datorează mutaţiilor într-o subunitate a unei proteine adaptoare, AP2S1. Toate cele trei tulburări sunt moştenite în mod autosomal dominant. În familiile cu hipercalcemie hipocalciurică familială de tip 1, care este de obicei heterozigotă şi benignă, există rare cazuri de hiperparatiroidism primar sever neonatal. Sugarii cu această formă de hiperparatiroidism, de obicei rezultatul consanguinităţii, au moştenit în general două copii ale genelor mutante CaSR.

Patogeneza

CaSR este un membru al superfamiliei receptorilor cuplati cu proteina G şi este foarte exprimat în glanda paratiroidă şi rinichi. În paratiroidă, molecula funcţionează pentru a detecta modificări ale concentraţiei ambientale de calciu seric şi apoi ajustează rata de

secreţie de PTH în consecinţă. În rinichi, CaSR stabileşte nivelul de excreţie urinară de calciu, pe baza percepţiei acestuia asupra concentraţiei de calciu seric.

În hipercalcemia hipocalciuric familială şi hiperparatiroidismul sever neonatal, capacitatea de a detecta calciul seric este defectuoasă atât în rinichi, cât şi în paratiroidă. Hipercalcemia hipocalciurică familială se datorează unei reduceri parţiale - iar hiperparatiroidismul neonatal la o reducere marcată - a capacităţii de a detecta calciul extracelular. Celulele principale paratiroidiene consideră greşit calciul seric drept „scăzut", iar secreţia de PTH apare atunci când trebuie suprimată (vezi Figura 17-2). Aceasta produce niveluri inadecvat de normale sau uşor ridicate de PTH. În rinichi, concentraţiile de calciu seric sunt de asemenea detectate (în mod necorespunzător) ca fiind scăzute, iar calciul este reţinut. Aceasta produce hipocalciuria tipică acestei afecţiuni. În funcţie de doza genei mutante, simptomele clinice tind să fie uşoare în hipercalcemia hipocalciuric familială şi profunde şi ameninţătoare de viaţă în hiperparatiroidismul neonatal sever.

Manifestări clinice

Pacienţii cu hipercalcemie hipocalciurică familială au de obicei creşteri asimptomatice pe tot parcursul vieţii ale calciului seric. Cu toate acestea, în general, ei nu suferă consecinţele disfuncţiei organelor terminale caracteristice hiperparatiroidismului şi hipercalcemiei de lungă durată. Nu au nefrolitiază, masă osoasă scăzută sau disfuncţie renală, care poate apărea la pacienţii cu hiperparatiroidism primar. Persoanele cu hipercalcemie hipocalciurică familială nu beneficiază de paratiroidectomie. Intervenţia chirurgicală nu este recomandată deoarece afecţiunea este în general benignă şi hipercalcemia nu se remite nici măcar cu paratiroidectomia totală.

În schimb, sugarii cu hiperparatiroidism neonatal sever au hipercalcemie marcată, creşteri dramatice ale PTH seric, demineralizare osoasă la naştere, hipotonie şi eşec de a prospera. Aceşti sugari necesită de obicei paratiroidectomie totală în perioada nou-născutului pentru a supravieţui.

La pacientul hipercalcemic asimptomatic, trebuie obţinut un istoric familial atent, în efortul de a documenta hipercalcemia sau apariţia paratiroidectomiilor eşuate la alţi membri ai familiei. Nivelurile serice şi urinare simultane ale calciului şi creatininei trebuie măsurate pentru a exclude hipercalcemia hipocalciuric familială. În această afecţiune, nivelurile urinare de calciu sunt de obicei scăzute şi aproape întotdeauna mai mici de 100 mg/24 ore (vezi Tabelul 17-5). Raportul clearance-ului calciu-creatinină derivat din colectările de urină de 24 de ore este adesea sub 0,01, dar poate fi chiar şi până la 0,02. Raportul este calculat ca calciu urinar (mg/dL) x creatinina serica (mg/dL)/calcul seric (mg/dL) x creatinina urinara (mg/dL). Testarea genetică pentru mutaţiile CASR este disponibilă comercial în mai multe laboratoare de referinţă şi reprezintă cea mai bună abordare pentru a obţine un diagnostic definitiv de hipercalcemie hipocalciuric familială de tip 1.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este cea mai frecventă cauză a hiperparatiroidismului primar?

Care este rata de apariţie a hiperparatiroidismului în sindroamele neoplazice endocrine multiple?

Ce afectiuni produc hiperparatiroidism secundar? Prin ce simptome şi semne se distinge de hiperparatiroidismul primar?

Care sunt simptomele şi semnele comune ale hiperparatiroidismului primar? Cum se poate distinge hiperparatiroidismul primar de hipercalcemia hipocalciurică familială? Care sunt mecanismele responsabile pentru această diferenţă?

HIPERCALCEMIA DE MALIGNE

Etiologie

Hipercalcemia apare la aproximativ 10% din toate afecţiunile maligne. Este frecvent întâlnită în tumorile solide, în special în carcinoamele cu celule scuamoase (de exemplu, plămâni, esofag), carcinomul renal şi carcinomul mamar. Hipercalcemia apare la mai mult de o treime dintre pacienţii cu mielom plasmatic, dar este neobişnuită în limfoame şi leucemii.

Patogeneza

Tumorile solide produc de obicei hipercalcemie prin secretarea PTHrP, ale cărei proprietăţi au fost descrise anterior. Aceasta este hipercalcemie umorală, care imită hiperparatiroidismul primar şi rezultă dintr-o creştere difuză a resorbţiei osoase indusă de niveluri circulante ridicate de PTHrP. Sindromul este exacerbat de capacitatea PTHrP de a reduce excreţia renală de calciu şi de capacitatea hipercalcemiei (acţionând prin CaSR renale) de a reduce capacitatea de concentrare renală, ceea ce are ca rezultat deshidratarea progresivă.

Mielomul cu celule plasmatice se poate prezenta cu hipercalcemie care în multe cazuri este mediată de un mecanism diferit; celulele de mielom induc resorbţia osoasă locală sau osteoliza în măduva osoasă prin eliberarea de citokine proresorbtive cu activitate de resorbţie osoase, cum ar fi interleukina-1 şi factorul de necroză tumorală. Alături de hipercalcemia insuficienţei renale progresive care apare frecvent în boală, celulele mielomului pot produce şi PTHrP, ceea ce indică faptul că mecanismele multiple pot contribui la hipercalcemia în mielomul cu celule plasmatice. Rareori, limfoamele produc hipercalcemie prin secretarea de 1,25-(OH)2D. În cele din urmă, pacienţii cu o varietate de afecţiuni maligne solide dezvoltă hipercalcemie din cauza metastazelor osoase şi a resorbţiei osoase care rezultă. Aceasta apare într-o minoritate de cazuri şi se numeşte hipercalcemie osteolitică locală, deoarece metastazele locale sunt esenţiale pentru patogeneză, mai degrabă decât PTHrP circulant fiind responsabil.

Manifestări clinice

Spre deosebire de pacienţii cu hiperparatiroidism primar, care sunt adesea minim simptomatici, pacienţii cu hipercalcemie malignă sunt de obicei foarte bolnavi.

Hipercalcemia apare de obicei în malignitatea avansată - supraviețuirea medie a pacienților hipercalcemici este de obicei de câteva săptămâni până la luni - și tumora este aproape invariabil evidentă la examinarea pacientului. În plus, hipercalcemia este adesea severă și simptomatică, cu greață, vărsături, deshidratare, confuzie sau comă. Biochimic, hipercalcemia asociată malignității este caracterizată printr-o scădere a nivelului de fosfat seric și un nivel suprimat de PTH intact (vezi Tabelul 17-5). La majoritatea tumorilor solide, nivelul seric al PTHrP este crescut. Aceste constatări, împreună cu diferențele de prezentare clinică, fac de obicei ușoară diferențierea acestui sindrom de hiperparatiroidismul primar.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce tumori duc frecvent la hipercalcemie?

Care sunt mecanismele prin care o tumoare poate provoca hipercalcemie?

Care sunt simptomele și semnele clinice ale hipercalcemiei maligne?

HIPOPARATIROIDISM și PSEUDOHIPOPARATIROIDISM

Etiologie

Calciul seric total include formele ionizate, legate de proteine și complexate ale calciului. Trebuie recunoscut, totuși, că simptomele hipocalcemiei apar numai dacă fracția ionizată de calciu este redusă. În plus, numai pacienții cu niveluri scăzute de calciu ionizat trebuie evaluați pentru posibilitatea unei tulburări hipocalcemice.

O cauză comună a scăderii calciului seric total este hipoalbuminemia. O albumină serică scăzută scade doar calciul legat de proteine, și nu cel ionizat. Astfel, astfel de pacienți nu trebuie evaluați pentru tulburări minerale. Pentru a determina dacă un pacient hipoalbuminemic are calciu ionizat scăzut, acest parametru poate fi măsurat direct. Dacă acest test de laborator nu este ușor disponibil, o alternativă rezonabilă este corectarea calciului total seric pentru albumina serică scăzută. Acest lucru se realizează prin ajustarea calciului total seric în sus cu 0,8 mg/dL pentru fiecare reducere de 1 g/dL a albuminei serice. Această corecție simplă aduce de obicei calciul seric total ajustat în intervalul normal.

Diagnosticul diferențial al calciului ionizat scăzut este lung (Tabelul 17-6). Hipocalcemia poate rezulta din secreția redusă de PTH cauzată de hipoparatiroidism sau hipomagnezemie. Se poate datora, de asemenea, scăderii răspunsului endorgan la PTH, în ciuda nivelurilor adecvate sau chiar excesive ale hormonului; aceasta se numește pseudohipoparatiroidism.

17—6 Diagnosticul diferențial al hipocalcemiei.

Eșecul de a secreta hormonul paratiroidian (PTH)

Hipoparatiroidism (vezi Tabelul 17-7)

Rezistență la acțiunea PTH

Pseudohipoparatiroidism (tipurile 1a, 1b, 2)

Hipocalcemie asociată sepsisului

Eşecul de a secreta PTH şi rezistenţa la acţiunea PTH

Depleţia cronică de magneziu ca urmare a

Diaree, malabsorbţie

Alcoolism

Medicamente: antibiotice aminoglicozide, diuretice de ansă, cisplatină, amfotericină B

Nutriţia parenterală

Pierderea renală primară de magneziu

Reducerea producţiei de 1,25-(OH}2D

Insuficienţă renală

Deficit de vitamina D

Deficienţă nutriţională

Insuficienţă pancreatică

Boală hepatică

Colestaza

Tulburări intestinale subţiri sau intervenţii chirurgicale care cauzează malabsorbţie

Insuficienţă renală

Rahitism dependent de vitamina D tip 1: activitate defectuoasă a lo-hidroxilazei (foarte rar)

Osteomalacia indusă de tumori

Rezistenţă la acţiunea 1,25-(OH)}D

Rahitism dependent de vitamina D tip 2: defect al receptorului de vitamina D (rar)

Provocări acute ale mecanismelor homeostatice

Pancreatită (formarea sărurilor de calciu în grăsimea retroperitoneală)

Induse de medicamente (de exemplu, EDTA, citrat, bifosfonaţi, denosumab, fosfat, foscarnet)

Transplant hepatic (citratul nu este metabolizat, rezultând formarea de complexe de citrat de calciu şi un calciu ionizat scăzut)

rabdomioliză

Sindromul osului foame (depunere crescută în os demineralizat)

Metastaze osteoblastice (de exemplu, cancer de sân şi de prostată)

Sindromul de liză tumorală (încărcare acută de fosfat eliberată de celulele tumorale ca urmare a terapiei citolitice)

EDTA, acid etitendiamin tetraacetic.

Toate formele de hipoparatiroidism sunt mai puţin frecvente (Tabelul 17-7). Cele mai multe cazuri sunt rezultatul unui traumatism accidental la, îndepărtarea sau devascularizarea glandelor paratiroide în timpul intervenţiei chirurgicale tiroidiene sau paratiroidiene. Incidenţa hipoparatiroidismului postoperator (interval: 0,2-30%) depinde de amploarea intervenţiei chirurgicale antecedente şi de priceperea chirurgului de a identifica şi a lăsa netulburat ţesutul paratiroidian normal şi de a-şi păstra aportul de sânge. Hipocalcemia postoperatorie poate fi tranzitorie (75%) sau permanenta (25%). Unii pacienţi pot rămâne, de asemenea, cu o rezervă de paratiroidă diminuată.

17-7 Cauzele hipoparatiroidismului.

Complicaţii ale chirurgiei tiroidiene, paratiroidiene sau laringiene

Distrugerea autoimună

Sindromul de insuficienţă poliendocrină autoimună tip 1 (APS-1)

Secundar la epuizarea magneziului sau hipermagnezemie

Terapia post-1311 pentru boala Graves sau cancerul tiroidian

Secundar acumulării de fier (talasemie, hemocromatoză) sau de cupru (boala Wilson)

Forme genetice de hipoparatiroidism

Sindromul de deleţie DiGeorge sau 22q

Mutaţii autosomal recesive sau autosomal dominante în pre-proPTH

Hipoparatiroidismul legat de X

Mutaţii ale factorilor de transcripţie implicaţi în dezvoltarea paratiroidei (de exemplu, GCMB, GATA3)

Mutaţii ADN mitocondrial

Activarea mutaţiilor genelor CASR sau GN A11 care provoacă hipocalcemie autosomal dominantă de tip 1 şi 2

Sindromul autoimun dobândit cauzat de autoanticorpi care activează receptorul sensibil la calciu (CaSR)

Invazie tumorală (foarte rar)

O varietate de cauze, altele decât complicaţiile postoperatorii, pot produce deficienţă absolută sau relativă de PTH (vezi Tabelul 17-7). Acestea includ distrugerea autoimună a glandelor, epuizarea magneziului şi hipoparatiroidismul autosomal dominant sau recesiv sau legat de X. Hipoparatiroidismul care rezultă din activarea mutaţiilor CASR se numeşte hipocalcemie autosomal dominantă de tip 1, în timp ce activarea mutaţiilor GNA11 produce hipocalcemie autosomal dominantă de tip 2. Autoanticorpii de stimulare direcţionaţi împotriva CaSR pot suprima secreţia de PTH (vezi mai jos), iar hipoparatiroidismul poate rezulta şi din supraîncărcare cu fier sau boala Wilson. Dezvoltarea anormală a glandelor care duce la diferite grade de severitate a hipoparatiroidismului este observată în sindromul DiGeorge. Acest sindrom se poate prezenta în copilărie, copilărie sau chiar la vârsta adultă şi poate fi însoţit de imunitate defectuoasă mediată de celule şi alte anomalii congenitale (vezi Tabelul 17-7). Mutaţiile genei pentru factorul de transcripţie GCMB (celula glială lipsă-B), care este esenţială pentru dezvoltarea glandelor paratiroide, sunt legate de hipoparatiroidismul izolat familial. Mutaţiile factorului de transcripţie GATA3 determină dezvoltarea anormală a veziculelor otice, renale şi a glandei paratiroide, ducând la surditate, anomalii renale şi hipoparatiroidism.

Există două sindroame ale sindromului de insuficienţă poliendocrină autoimună (APS). Pacienţii cu APS-1 au frecvent candidoză mucocutanată, boala Addison (insuficienţă suprarenală) şi hipoparatiroidism şi, mai rar, insuficienţă ovariană şi disfuncţie tiroidiană. Diverse componente ale APS-1 prezente la adolescenţi sau la începutul anilor 20 (Figura 17-17).

FIGURA 17-17 Incidenţa cumulativă a trei manifestări comune ale insuficienţei poliglandulare autoimune de tip 1 (APS-1) în comparaţie cu vârsta la debut într-o cohortă de 68 de pacienţi. Cifrele din paranteze reflectă incidenţa la vârsta de 20 de ani. (Date reprezentate grafic de la Ahonen P et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy [APECED] într-o serie de 68 de pacienţi. N Engl J Med. 1990;322:1829).

APS-1 este de obicei o tulburare autozomal recesivă care rezultă din mutaţii ale genei regulatorului autoimun (AIRE). AIRE este exprimată în mod normal într-o subpopulaţie de celule epiteliale din timus despre care se crede că este implicată în selecţia negativă a celulelor T autoreactive în timpul selecţiei clonale. Aceste clone de celule T sunt implicate în auto-recunoaştere, iar eşecul de a şterge aceste clone de celule T se crede că stă la baza distrugerii autoimune a celulelor endocrine afectate în APS-1. Markerii clinici excelenţi ai

APS-1 sunt autoanticorpi la interferonii de tip 1 (alfa şi omega), care pot fi prezenţi chiar înainte ca manifestările bolii să fie evidente clinic.

APS-2, sau sindromul Schmidt, se caracterizează prin hipotiroidism şi insuficienţă suprarenală şi nu implică glandele paratiroide (vezi capitolul 21).

Patogeneza

Patogenia hipoparatiroidismului este simplă. Perturbarea minerală apare deoarece cantitatea de PTH eliberată este inadecvată pentru a menţine concentraţiile normale de calciu seric, în principal din cauza pierderii efectelor renale de conservare a calciului ale PTH şi a incapacităţii de a genera 1,25-(OH)2D în mod durabil. Rezultă hipocalcemie şi se observă şi hiperfosfatemia deoarece efectul tubular proximal al PTH de a promova excreţia de fosfat se pierde. Deoarece PTH este necesar pentru a stimula producţia renală de 1,25-(OH)2D, nivelurile de 1,25-(OH)2D sunt scăzute la pacienţii cu hipoparatiroidism. Hiperfosfatemia suprimă în continuare sinteza 1,25-(OH)2D. Nivelurile scăzute de 1,25-(OH)2D duc la o absorbţie intestinală redusă de calciu. În absenţa 1,25-(OH)2D şi PTH adecvate, mobilizarea calciului din oase este anormală. Deoarece PTH este deficitar, excreţia urinară de calciu este adesea mare, în ciuda hipocalcemiei.

Depleţia de magneziu este o cauză frecventă a hipocalcemiei. Patogenia hipocalcemiei în acest cadru clinic se referă la o stare funcţională şi reversibilă a hipoparatiroidismului. Există, de asemenea, o scădere a răspunsului renal şi scheletic la PTH. Depleţia de magneziu poate apărea dintr-o varietate de cauze, inclusiv alcoolism cronic, diaree şi medicamente precum diureticele de ansă, antibioticele aminoglicozide, amfotericina B şi cisplatină (vezi Tabelul 17-6). Magneziul este necesar pentru a menţine răspunsurile secretoare normale de PTH. Odată ce rezervele de magneziu din organism sunt pline, nivelurile de PTH cresc în mod corespunzător ca răspuns la hipocalcemie, iar dezechilibrul mineral este corectat.

În pseudohipoparatiroidism, nivelurile de PTH sunt de obicei crescute, dar capacitatea ţesuturilor ţintă (în special a rinichilor) de a răspunde la hormon este subnormală. În pseudohipoparatiroidismul de tip 1, capacitatea PTH de a genera o creştere a cAMP al doilea mesager este redusă. La pacienţii cu tip 1a, acest lucru se datorează unei deficienţe a nivelurilor subunităţii a a proteinei G stimulatoare (Gsa), care cuplează receptorul PTH la enzima adenilil ciclază. Tipul 1b este caracterizat prin transcrierea alterată a genei Gs.a (GNAS) din cauza metilării anormale a ADN-ului la acest locus. La pacienţii cu pseudohipoparatiroidism tip 2, AMPc urinar este normal, dar răspunsul fosfaturic la PTH perfuzat este redus. Patogenia acestei forme şi mai rare de rezistenţă la PTH rămâne obscură.

Pacienţii cu mutaţii activatoare ale CASR prezintă de obicei hipocalcemie autosomal dominantă şi hipercalciurie. Ambele defecte se datorează unor CaSR excesiv de sensibile, care opresc secreţia de PTH şi reabsorbţia renală a calciului la niveluri subnormale de calciu seric. Aceşti indivizi prezintă rareori simptome ale hipocalcemiei lor, adesea uşoare, dar

dacă li se administrează vitamina D, sunt predispuşi să dezvolte hipercalciurie marcată, nefrocalcinoză şi chiar insuficienţă renală.

Manifestări clinice

Simptomele şi semnele hipocalcemiei sunt similare, indiferent de cauza subiacentă (Tabelul 17-8). Pacienţii pot fi asimptomatici sau pot avea tetanie latentă sau evidentă. Tetania este definită ca contracţii musculare tonice spontane. Spasmele carpiene dureroase şi stridorul laringian sunt manifestări izbitoare ale tetaniei. Tetania latentă poate fi demonstrată prin testarea semnelor Chvostek şi Trousseau. Semnul Chvostek este determinat prin atingerea nervului facial anterior urechii. Strângerea muşchilor faciali ipsilaterali indică un test pozitiv. Un semn Trousseau pozitiv este demonstrat prin umflarea tensiometrului cu manşeta în jurul braţului deasupra tensiunii arteriale sistolice timp de 3 minute. La indivizii hipocalcemici, acest lucru cauzează contracţii dureroase ale muşchilor carpieni şi spasme (Figura 17-18). Dacă hipocalcemia este severă şi nerecunoscută, pot apărea compromisuri ale căilor respiratorii, stare mentală alterată, convulsii generalizate şi chiar deces.

17—8 Simptome şi semne de hipocalcemie.

FIGURA 17-18 Poziţia degetelor în spasmul carpian rezultat din tetanie hipocalcemică. (Redesenat, cu permisiune, din Ganong WF: Review of Medical Physiology, ed. 16. Appleton & Lange. Copyright © 1993 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Hipocalcemia cronică este asociată cu calcificări intracraniene, în special în ganglionii bazali, care sunt detectate prin scanare CT, RMN sau radiografii craniului. Hipocalcemia cronică este, de asemenea, asociată cu formarea prematură a cataractei.

În plus faţă de simptomele şi semnele hipocalcemiei, pacienţii cu pseudohipoparatiroidism tip 1a pot avea o constelaţie de caracteristici cunoscute colectiv sub numele de osteodistrofie ereditară Albright. Acestea includ statura mică, obezitatea, retardul mental, faciesul rotund, oasele metacarpiene şi metatarsiene scurte şi al patrulea şi al cincilea şi osificările subcutanate. În luarea în considerare a diagnosticului diferenţial al hipocalcemiei, trebuie să ne ghidăm de contextul clinic. Un istoric familial pozitiv este foarte important în susţinerea unui diagnostic de pseudohipoparatiroidism şi alte forme ereditare de hipoparatiroidism (vezi Tabelul 17-7). Pacientul cu hipocalcemie, hiperfosfatemie si o creatinina serica normala are cel mai probabil hipoparatiroidism. Ar trebui căutat un istoric de intervenţie chirurgicală la gât. Poate exista o perioadă lungă de latentă înainte ca hipocalcemia simptomatică să apară în hipoparatiroidismul postoperator. Examenul fizic poate fi util dacă identifică semne de hipocalcemie, stigmate ale osteodistrofiei ereditare

Albright sau alte caracteristici ale APS-1 (de exemplu, vitiligo, candidoză mucocutanată, insuficienţă suprarenală). Pacienţii cu pseudohipoparatiroidism tip 1a au adesea alte anomalii endocrine, cum ar fi hipotiroidismul primar sau insuficienţa gonadală.

În diagnosticul diferenţial al hipocalcemiei, rezultatele de laborator sunt extrem de utile (Tabelul 17-9). Fosfatul seric este adesea (dar nu invariabil) crescut în hipoparatiroidism şi pseudohipoparatiroidism. În depleţia de magneziu, fosfatul seric este de obicei normal. În hiperparatiroidismul secundar care nu se datorează insuficienţei renale, fosfatul seric este de obicei scăzut. Nivelurile serice de PTH sunt cruciale în determinarea cauzei hipocalcemiei. PTH este crescută în mod clasic în pseudohipoparatiroidismul netratat, dar nu şi în hipoparatiroidism sau depleţia de magneziu. PTH intactă poate fi nedetectabilă, scăzută sau normală la pacienţii cu hipoparatiroidism, în funcţie de rezerva funcţională paratiroidiană. La pacienţii cu hiperparatiroidism secundar care rezultă din defecte în producţia sau biodisponibilitatea vitaminei D, cadrul clinic sugerează adesea o problemă cu vitamina D (de exemplu, enterită regională, rezecţie intestinală, boală hepatică). Prezenţa 25-(OH)D scăzută şi niveluri crescute de PTH confirmă acest diagnostic.

17—9 Constatări de laborator în hipocalcemie.

cAMP, adenozin monofosfat ciclic; N, normal; PTH, hormon paratiroidian.

„Poate fi normal, dar nepotrivit nivelului de calciu seric.

„Răspunsurile AMPc urinare la perfuzia de PTH sunt subnormale în pseudohipoparatiroidismul tip la şi 1b.

Măsurarea magneziului seric este primul pas în excluderea epuizării magneziului ca cauză a hipocalcemiei şi ar trebui să facă parte din evaluarea iniţială. Dacă magneziul urinar este necorespunzător de mare în comparaţie cu magneziul seric, este prezentă, prin definiţie, pierderea magneziului renal. Nivelurile PTH în această setare sunt de obicei scăzute sau normale. Nivelurile normale de PTH, totuşi, sunt inadecvate în prezenţa hipocalcemiei.

Pacienţii cu hipoparatiroidism autoimun datorat mutaţiilor AIRE pot fi suspectaţi clinic atunci când pacientul prezintă cel puţin două dintre cele trei caracteristici ale sindromului. Lucrările recente indică faptul că autoanticorpii la interferon-a sau interferon-tt sunt prezenţi la mai mult de 95% dintre pacienţii cu APS-1 şi sunt un test de screening excelent pentru tulburare împreună cu secvenţierea genei AIRE.

Diagnosticul de pseudohipoparatiroidism poate fi confirmat prin perfuzarea de PTH uman sintetic (1-34) şi măsurarea răspunsurilor urinare de AMPc şi fosfat. Această manevră este concepută pentru a dovedi rezistenţa organelor terminale la PTH şi pentru a determina dacă diagnosticul este pseudohipoparatiroidism de tip 1 sau de tip

2.

Hipoparatiroidismul poate varia în severitate şi, prin urmare, în nevoia de terapie. La unii pacienti cu rezerva de PTH scazuta, doar situatiile de stres crescut asupra glandelor, precum sarcina sau alaptarea, induc hipocalcemie. La alţi pacienţi, deficitul de PTH este o tulburare simptomatică cronică care necesită terapie pe tot parcursul vieţii cu suplimente de calciu şi analogi de vitamina D. Toţi pacienţii trataţi astfel trebuie să aibă monitorizare periodică a calciului seric, a calciului urinar şi a funcţiei renale. Pacienţii cu hipoparatiroidism autoimun trebuie, de asemenea, examinaţi în mod regulat pentru dezvoltarea insuficienţei suprarenale şi a malabsorbţiei, hepatită cronică, keratită, anemie pernicioasă, alopecie, vitiligo şi alte complicaţii endocrine şi nonendocrine ale APS-1.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele hipoparatiroidismului?

Care sunt mecanismele responsabile pentru pseudohipoparatiroidism?

Care sunt simptomele şi semnele hipocalcemiei?

Cum pot fi utilizate studiile de laborator pentru a distinge diferitele cauze ale hipocalcemiei?

CARCINOM MEDULAR AL TIROIDEI

Etiologie

Carcinomul medular al glandei tiroide, un neoplasm cu celule C, reprezintă doar 5-10% din toate afecţiunile maligne ale tiroidei. Aproximativ 80% sunt sporadice şi 20% sunt familiale, apar în MEN-2A şi MEN-2B autosomal dominant şi în sindroamele non-MEN. În cazuri sporadice, tumora este de obicei unilaterală. În formele ereditare, totuşi, tumorile sunt adesea bilaterale şi multifocale. Se ştie că mutaţiile de activare a liniei germinale în proto-oncogenei RET de pe cromozomul 10 joacă un rol cauzal în trei forme de carcinom medular. Acestea includ cazuri de cancer tiroidian medular izolat familial, MEN-2A şi MEN-2B. Mai mult de jumătate din carcinoamele tiroidiene medulare care apar sporadic au o mutaţie somatică identică cu cea care provoacă sindroamele familiale; cu toate acestea, deoarece mutaţia este prezentă numai în tumoră şi nu în ADN-ul genomic, aceste cazuri nu sunt ereditare.

Patogeneza

Modelul de creştere al carcinomului medular este lent, dar progresiv, iar invazia locală a structurilor adiacente este frecventă. Tumora se răspândeşte hematogen, cu metastaze de obicei la ganglioni limfatici, os şi plămâni. Evoluţia clinică a acestui cancer este variabilă. Deşi pot exista metastaze precoce la ganglionii limfatici cervicali şi mediastinali la 70% dintre pacienţi, tumora se comportă de obicei într-un mod indolent. Într-o minoritate de cazuri, a fost observat un model mai agresiv de creştere a tumorii. Detectarea precoce la persoanele cu risc ridicat, cum ar fi cele cu antecedente familiale de carcinom medular sau MEN-2A sau MEN-2B, este crucială pentru a preveni boala avansată şi metastazele la

distanţă. Supravieţuirea globală este estimată la 80% la 5 ani şi 60% la 10 ani. Unele studii sugerează că persoanele cu vârsta sub 40 de ani la momentul diagnosticului pot avea rate de supravieţuire mai mari decât persoanele mai în vârstă. Mutaţia protooncogenei RET pe codonul 918, observată în aproape 95% din cazurile de MEN-2B, oferă un prognostic mai rău.

Pacienţii cu MEN-2 dezvoltă carcinom medular la frecvenţe apropiate de 100%. În MEN-2A şi MEN-B, leziunile tiroidiene sunt maligne. Hiperplazia celulelor C precede de obicei dezvoltarea cancerului, permiţând detectarea premalignităţii şi luarea în considerare a tiroidectomiei profilactice. Feocromocitoamele asociate fie cu MEN-2A, fie cu MEN-2B sunt rareori maligne. Hiperparatiroidismul în MEN-2A, care este mai puţin frecvent, se datorează de obicei hiperplaziei difuze mai degrabă decât malignităţii paratiroidelor. Hipercalcitoninemia cronică ca urmare a tumorii poate contribui la patogenia hiperplaziei paratiroidiene. Hiperplazia paratiroidiană este rar întâlnită la pacienţii cu MEN-2B sau cu carcinom medular sporadic.

Manifestări clinice

Carcinomul medular sporadic apare cu o frecvenţă aproximativ egală la bărbaţi şi femei şi apare de obicei la pacienţii cu vârsta peste 50 de ani. În MEN-2A sau MEN-2B, tumora apare la o vârstă mult mai mică, adesea în copilărie. De fapt, carcinomul medular la un pacient mai mic de 40 de ani sugerează carcinomul medular familial sau MEN-2A sau MEN-2B. Carcinomul medular se poate prezenta ca un singur nodul sau ca mai mulţi noduli tiroidieni. Pacienţii cu carcinom medular sporadic prezintă adesea limfadenopatie cervicală palpabilă.

Deoarece celulele C sunt celule neuroendocrine, aceste tumori au capacitatea de a elibera calcitonina şi alţi hormoni, cum ar fi prostaglandine, serotonina, adrenocorticotropina, somatostatina şi peptida legată de gena calcitoninei. Serotonina, calcitonina sau prostaglandinele au fost implicate în patogeneza diareei secretoare observate la aproximativ 25% dintre pacienţii cu carcinom medular. Diareea indică de obicei o sarcină tumorală mare sau o boală metastatică. Pacienţii pot avea, de asemenea, înroşirea feţei, care a fost atribuită substanţei P producătoare de tumori sau peptidei legate de gena calcitoninei, ambele fiind vasodilatatoare.

La un pacient suspectat de carcinom medular, nodulii sunt solidi la ecografie. Biopsia prin aspiraţie cu ac fin arată leziunea caracteristică a celulei C cu imunocolorare pozitivă pentru calcitonină. Aspiraţia cu ac fin poate fi nediagnostică la mai mult de jumătate dintre persoanele cu carcinom medular tiroidian. Colorarea pentru calcitonină poate îmbunătăţi sensibilitatea diagnosticului; cu toate acestea, diagnosticul de carcinom medular tiroidian poate să nu fie evident până la o examinare a lamelor de secţiune congelată în timpul intervenţiei chirurgicale sau, mai târziu, a lamelor patologice finale din tiroida rezecata. Tumora are tendinţa de a conţine calcificări mari, care pot fi observate pe filmele cu raze X ale gâtului. Metastazele osoase pot fi litice sau sclerotice în aspectul lor, iar metastazele pulmonare pot fi înconjurate de reacţii fibrotice.

Cel mai important test de laborator în determinarea prezenţei şi extinderii carcinomului medular este nivelul calcitoninei serice. Nivelurile circulante de calcitonina sunt de obicei crescute la majoritatea pacientilor, iar nivelurile serice se coreleaza cu sarcina tumorala. În hiperplazia celulelor C, calcitonina bazală poate fi sau nu crescută. Cu toate acestea, aceşti pacienţi demonstrează de obicei teste provocatoare anormale. Gluconatul de calciu intravenos (2 mg/kg de calciu elementar) este injectat timp de 1 minut, urmat de pentagastrină (0,5 pg/kg) timp de 5 secunde. Testarea provocatoare se bazează pe capacitatea calciului şi a analogului sintetic al gastrinei pentagastrinei de a hiperstimula eliberarea de calcitonină la pacienţii cu creşterea masei celulelor C care rezultă fie din hiperplazie, fie din carcinom. Testarea provocatoare pentru detectarea hiperplaziei celulelor C (și, prin urmare, creșterea calcitoninei serice) la rudele pacienţilor cu carcinom tiroidian medular a fost în mare parte înlocuită cu teste genetice pentru mutaţiile liniei germinale cunoscute că cauzează MEN sau sindroame familiale de carcinom medular tiroidian.

Nivelurile seriate ale calcitoninei sunt utile pentru monitorizarea răspunsurilor terapeutice la pacienţii cu carcinom medular sau pentru diagnosticarea unei recidive, împreună cu examenul clinic şi procedurile imagistice. Nivelurile de calcitonină reflectă de obicei amploarea bolii. Dacă tumora devine mai puţin diferenţiată, este posibil ca nivelurile de calcitonine să nu mai reflecte povara tumorală. Un alt marker tumoral util pentru carcinomul medular este antigenul seric carcinoembrionar (CEA). Acest antigen este frecvent crescut la pacienţii cu carcinom medular şi este prezent în toate stadiile bolii. Creşterile rapide ale CEA prezic un curs clinic mai rău.

Chirurgia este principala terapie pentru pacienţii cu carcinom tiroidian medular. Tiroidectomia totală este recomandată deoarece tumorile sunt adesea multicentrice. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe termen nelimitat pentru recidive, deoarece aceste tumori pot fi foarte indolente. Toţi pacienţii cu carcinom medular al tiroidei, fie familial sau sporadic, trebuie testaţi pentru mutaţii oncogene RET. S-a descoperit că peste 95% dintre pacienţii cu MEN-2 prezintă mutaţii RET. Cazurile sporadice de carcinom medular al tiroidei ar trebui, de asemenea, testate pentru a detecta apariţia unei noi mutaţii pentru care alţi membri ai familiei pot fi apoi testaţi. Testarea ADN-ului efectuată corect este, în esenţă, lipsită de ambiguitate în prezicerea stării de purtător de gene şi poate fi utilizată prospectiv pentru a recomanda tiroidectomia profilactică la pacienţii tineri şi copiii cu MEN-2 înainte de dezvoltarea hiperplaziei celulelor C sau a carcinomului franc.

Pacienţii cu MEN-2A sau MEN-2B, chiar şi în absenţa simptomelor, ar trebui să fie supuşi unor teste de screening pentru posibilitatea de feocromocitom, în timp ce numai pacienţii cu MEN-2A trebuie să fie testaţi pentru hiperparatiroidism înainte de operaţia tiroidiană. Aceste teste includ determinarea calciului seric şi a PTH împreună cu metanefrine fracţionate cu plasmă şi teste biochimice suplimentare sau imagistică, după cum este necesar. Feocromocitoamele pot fi silenţioase din punct de vedere clinic în momentul diagnosticării carcinomului medular şi trebuie îndepărtate înainte de tiroidectomie pentru a preveni complicaţiile chirurgicale potenţial grave din secreţia necontrolată de

catecolamine. Dacă este prezent hiperparatiroidismul, acesta trebuie tratat chirurgical în momentul tiroidectomiei pentru a evita o a doua operaţie la gât (vezi capitolul 12).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se poate pune diagnosticul de carcinom medular al tiroidei?

Care este tratamentul pentru carcinomul medular?

Ce pacienţi prezintă un risc crescut de carcinom medular?

OSTEOPOROZA

Etiologie

Osteoporoza este definită ca o stare de masă osoasă scăzută cu deteriorarea microarhitecturală a structurii osoase care duce la rezistenţa osoasă compromisă cu o tendinţă concomitentă la fractură de fragilitate. Osul are compoziţie normală, dar este redusă în cantitate. Masa osoasa se acumuleaza rapid pe parcursul copilariei si foarte rapid in adolescenta; jumătate din densitatea minerală osoasă adultă este atinsă în anii adolescenţei (Figura 17-19). Masa osoasă maximă este atinsă la sfârşitul celui de-al treilea deceniu de viaţă. Masa osoasa ramane apoi relativ stabila in anii adulti, urmata de o pierdere rapida a osului la femei in momentul menopauzei. În etapele ulterioare ale vieţii, atât bărbaţii, cât şi femeile continuă să piardă os, deşi într-un ritm mai lent decât cel observat în momentul menopauzei.

Ade ouate nutriţie

0 10 20 30 40 50 60 70

Vârstă

FIGURA 17-19 Masa osoasă la femei în funcţie de vârstă, demonstrând efectul potenţial al nutriţiei suboptime şi al activităţii fizice în timpul critic de acumulare osoasă în copilărie şi adolescenţă. (Redesenat, cu permisiunea, din Heaney RP et al. Peak bone mass. Osteo Int. 2000;11:985.)

Atingerea maximă a masei osoase depinde de nutriţia optimă, activitatea fizică, sănătatea generală şi expunerea hormonală pe parcursul copilăriei şi adolescenţei. Deficienţele în nutriţie, exerciţiile cu greutate şi expunerea la steroizi gonadici au toate un impact negativ asupra dobândirii maximului de masă osoasă. După ce creşterea osoasă este finalizată, masa osoasă este determinată de nivelul maxim de masă osoasă atinsă şi de rata ulterioară de pierdere. Genetica este foarte importantă în determinarea masei osoase. Indivizii de culoare au o masă osoasă maximă mai mare decât indivizii albi şi cei de origine asiatică şi sunt

relativ protejaţi de osteoporoză. Acum se pare că, în cadrul populaţiei caucaziene, aproximativ jumătate din variaţia masei osoase este determinată genetic. Cu toate acestea, o serie de factori hormonali şi de mediu pot reduce masa osoasă de vârf determinată genetic sau grăbi pierderea mineralelor osoase şi astfel reprezintă factori de risc importanţi pentru osteoporoză (vezi Figura 17-19).

Cel mai important factor etiologic în osteoporoză este deficitul de steroizi gonadici. Deficitul de estrogen care apare după menopauză accelerează pierderea masei osoase; femeile aflate în postmenopauză au în mod constant o masă osoasă mai mică decât bărbaţii şi o incidenţă mai mare a fracturilor osteoporotice. În ceea ce priveşte remodelarea osoasă la bărbaţi, testosteronul îndeplineşte unele dintre aceleaşi funcţii ca şi estrogenul la femei, dar estradiolul generat din aromatizarea periferică a testosteronului este steroidul gonadal critic care mediază dezvoltarea şi conservarea masei osoase masculine. Bărbaţii cu hipogonade se confruntă cu pierderea osoasă accelerată. Bărbaţii care urmează terapie de privare de androgeni pentru cancerul de prostată prezintă un risc crescut de pierdere osoasă şi fractură. Alţi factori de risc importanţi pentru pierderea osoasă sunt utilizarea corticosteroizilor şi excesul de cortizol endogen observat în sindromul Cushing. Osteoporoza indusă de glucocorticoizi este una dintre cele mai devastatoare complicaţii ale terapiei cronice cu aceşti agenţi. Anumite alte medicamente, inclusiv excesul de hormoni tiroidieni, substituţii, anticonvulsivante şi terapia cronică cu heparină; imobilizare; abuz de alcool; iar fumatul sunt, de asemenea, factori de risc pentru osteoporoza. Dieta este, de asemenea, importantă. După cum se discută mai jos, un aport adecvat de calciu şi vitamina D este necesar pentru a construi în mod optim masa osoasă de vârf şi pentru a minimiza rata de pierdere. Multe tulburări suplimentare care afectează sistemele gastrointestinale, hematologice şi ale ţesutului conjunctiv pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea osteoporozei (Tabelul 17-10).

17-10 Cauze secundare ale osteoporozei.

Boli ale ţesutului conjunctiv

Osteogeneza imperfectă

Homocistinurie

Sindromul Ehlers-Danlos

sindromul Marfan

Indusă de medicamente

Corticosteroizi

Alcool

Înlocuirea excesivă a hormonilor tiroidieni

Heparină cronică

Anticonvulsivante

hematologic

Mielom cu celule plasmatice

Mastocitoză sistemică

Imobilizare

Endocrin

Hipogonadism

Hipercortizolism

Hipertiroidismul

Hiperparatiroidism

Diabet zaharat de tip 1 şi 2

Tulburări gastrointestinale

Gastrectomie subtotală

Chirurgie post-bariatrică

Sindroame de malabsorbţie

Icter obstructiv

ciroza biliara

Tulburări reumatologice

Artrita reumatoidă

Spondilita anchilozantă

Idiopati (adulţi tineri)

Patogeneza

Deoarece remodelarea osoasă implică resorbţia osoasă cuplată de către osteoclaste şi depunerea de os nou de către osteoblaste, pierderea osoasă poate rezulta din creşterea resorbţiei osoase, scăderea formării osoase sau o combinaţie a ambelor procese. Persoanele mai tinere cu masă osoasă scăzută au experimentat de obicei o formare osoasă scăzută şi o acumulare osoasă insuficientă, în timp ce osteoporoza postmenopauză este consecinţa

resorbţiei osoase accelerate. Excreţia urinară a calciului şi a produselor de degradare a colagenului de tip 1 (de exemplu, telopeptidele N şi C) creşte, la fel ca şi numărul de osteoclaste şi suprafeţe de resorbţie. Rata de formare osoasă este, de asemenea, îmbunătăţită, cu creşteri ale fosfatazei alcaline serice şi ale propeptidei N-terminale serice de colagen de tip 1, ambele reflectând o activitate osteoblastică crescută. Formarea osoasă, deşi este crescută, nu ţine pasul cu resorbţia osoasă şi există o pierdere netă de masă osoasă în momentul menopauzei. Această stare de turnover mare este rezultatul direct al deficienţei de estrogen şi poate fi inversată prin terapia de substituţie cu estrogen sau prin utilizarea unui medicament antiresorbtiv puternic, cum ar fi un bifosfonat.

Faza accelerată a pierderii osoase cu deficit de estrogen începe imediat în momentul menopauzei (naturală sau chirurgicală). Este cel mai evident în osul trabecular, compartimentul remodelat cel mai rapid. Aproximativ 5-10% din mineralele osoase trabeculare ale coloanei vertebrale se pierd anual la femeile aflate in postmenopauza timpurie; Fracturile osteoporotice la astfel de femei aflate în postmenopauză timpurie sunt adesea la nivelul coloanei vertebrale, un loc al osului în principal trabecular. După 5-15 ani, rata pierderii osoase încetineşte, astfel încât, după vârsta de 65 de ani, rata anuală a pierderii osoase este similară la ambele sexe.

Baza celulară pentru activarea resorbţiei osoase în starea de deficit de estrogen nu este pe deplin înţeleasă. În mod clar, implică o eliberare crescută de citokine, cum ar fi (de exemplu, interleukina-6) din celulele din micromediul osos în deficienţa de estrogen. Aceste citokine cresc expresia RANK-L şi scad expresia OPG pe celulele stromale şi osteoblaste. Aceste schimbări critice împreună promovează un dezechilibru în remodelarea osoasă care favorizează osteoclastogeneza crescută şi resorbţia osoasă.

Patogenia pierderii osoase legate de vârstă este mai puţin sigură. Masa osoasă este relativ stabilă în deceniile a patra şi a cincea de viaţă; masa osoasă se accelerează timp de 5-10 ani la femei în momentul menopauzei şi, ulterior, continuă pe tot parcursul vieţii într-un ritm mai lent, care este similar la bărbaţi şi femei.

Un factor important în patogeneza pierderii osoase legate de vârstă este o deficienţă relativă de calciu şi 1,25-(OH)2D. Capacitatea intestinului de a absorbi calciul scade odată cu vârsta. Deoarece pierderile renale de calciu sunt obligatorii, o eficienta redusa a absorbtiei calciului inseamna ca aportul de calciu alimentar trebuie crescut pentru a preveni un echilibru negativ al calciului. Se estimează că aproximativ 1200 mg/zi de calciu elementar sunt necesare pentru menţinerea echilibrului de calciu la persoanele peste 65 de ani (Tabelul 17-11). Femeile americane din această grupă de vârstă ingeră de obicei mult mai puţin calciu (500-600 mg/zi); aportul de calciu la bărbaţi este oarecum mai mare. În plus, persoanele în vârstă pot avea deficit de vitamina D, afectând şi mai mult capacitatea lor de a absorbi calciul. 25-(OH)D prezintă variabilitate sezonieră, cu niveluri mai scăzute şi hiperparatiroidism secundar uşor evident până la sfârşitul iernii.

17—11 Aportul recomandat de calciu şi vitamina D.

Nivelul PTH creşte odată cu înaintarea în vârstă din cauza modificărilor în mai multe sisteme de organe odată cu îmbătrânirea. Există o scădere a masei ţesutului renal funcţional odată cu vârsta care ar putea duce la scăderea sintezei renale de 1,25-(OH)2D, care ar elibera direct secreţia de PTH din inhibarea sa normală de către 1,25-(OH)2D. Nivelul redus de 1,25-(OH)2D scade absorbţia de calciu, exacerbând incapacitatea intrinsecă a intestinului îmbătrânit de a absorbi calciul în mod normal. Hiperparatiroidismul secundar rezultă din efectele duale ale deficienţei de 1,25-(OH)2D asupra glandei paratiroide şi a intestinului. În plus, capacitatea de răspuns a glandei paratiroide la inhibiţia de către calciu este redusă odată cu îmbătrânirea. Hiperparatiroidismul secundar al îmbătrânirii poate rezulta astfel din efectele combinate ale vârstei asupra rinichilor, intestinului şi glandelor paratiroide.

Suplimentarea alimentară cu vitamina D adecvată reduce modest rata pierderii osoase legate de vârstă şi protejează împotriva fracturilor. Acest lucru sugerează că absorbţia redusă de calciu şi hiperparatiroidismul secundar joacă un rol semnificativ în patogeneza osteoporozei la vârstnici. Cu toate acestea, suplimentele de calciu şi vitamina D singure nu ameliorează complet riscul de fractură.

În osteoporoza secundară asociată cu administrarea de glucocorticoizi sau alcoolism, există o reducere marcată a ratelor de formare osoasă. Este probabil ca glucocorticoizii să crească dramatic riscul de fractură din cauza pierderii rapide de os care rezultă din formarea osoasă deschisă în faţa unei resorbţii osoase normale sau chiar crescute. În plus, glucocorticoizii scad absorbția intestinală de calciu şi cresc pierderile de calciu din urină.

Osteoporoza secundară asociată cu imobilizarea este un alt exemplu de stare de resorbţie cu decuplare marcată a resorbţiei osoase şi a formării osoase; se caracterizează prin hipercalciurie şi supresie PTH. Atunci când indivizii cu o stare preexistentă ridicată de remodelare osoasă (de exemplu, adolescenţi, pacienţi cu hipertiroidism sau boală Paget) sunt imobilizaţi, resorbţia osoasă poate fi suficient de accelerată pentru a produce hipercalcemie.

Manifestări clinice

Osteoporoza este asimptomatică până când produce fracturi cu invaliditatea aferentă. Fracturile osteoporotice tipice apar la nivelul coloanei vertebrale, şoldului şi încheieturii mâinii (fractura Colles). La femei, fracturile încheieturii mâinii cresc în incidenţă la menopauză şi apoi rămân relativ stabile la această rată crescută odată cu vârsta. Incidenţa fracturilor de şold şi vertebrale creşte rapid odată cu îmbătrânirea atât la bărbaţi, cât şi la femei (Figura 17-20). Corpurile vertebrale pot fi zdrobite, ducând la pierderea înălţimii, sau pot fi înţepate anterior, ducând la pierderea înălţimii şi cifoză. Cifoza dorsală a femeilor în vârstă („cocoaşa de văduvă”) rezultă din încordarea anterioară a mai multor vertebre toracice. Fracturile coloanei vertebrale pot fi acute şi dureroase sau pot apărea treptat şi se manifestă doar ca cifoză sau scădere a înălţimii.

FIGURA 17—20 Incidenţe specifice vârstei a fracturilor încheieturii mâinii, şoldului şi vertebrale la bărbaţi şi femei, derivate din datele din Rochester, Minnesota. (Redesenat, cu permisiunea, din Cooper C et al. Epidemiology of osteoporose. Trends Endocrinol Metab. 1992;3:224. Copyright © Elsevier.)

Complicaţia osteoporozei cu cea mai mare rată de morbiditate şi mortalitate este fractura de şold. Fracturile de şold apar de obicei la vârstnici, cu o incidenţă în creştere bruscă la ambele sexe după vârsta de 80 de ani. Acest lucru se datorează unei varietăţi de factori, inclusiv tendinţei pentru o rată mai lentă a pierderii osoase în osul cortical care alcătuieşte şoldul în comparaţie cu osul predominant trabecular al coloanei vertebrale, precum şi funcţia motorie şi vizuală diminuată care vine odată cu îmbătrânirea, care are ca rezultat căderi mai frecvente. Costurile personale şi sociale ale fracturii de şold sunt enorme. O treime dintre femeile americane care supravieţuiesc după vârsta de 80 de ani vor suferi o fractură de şold. Rata mortalităţii la 6 luni este de aproximativ 20%, o mare parte din aceasta rezultând din complicaţiile imobilizării persoanelor fragile la pat. Complicaţiile includ embolul pulmonar şi pneumonia. Aproximativ jumătate dintre persoanele în vârstă cu o fractură de şold nu vor mai merge niciodată liber.

Diagnosticul de osteoporoză se face uneori radiologic, dar, în general, razele X sunt instrumente de diagnostic imprecise pentru această boală. O radiografie toracică va rata 30-50% din cazurile de osteoporoză a coloanei vertebrale şi, dacă este suprapenetrată, poate duce la diagnosticul de osteoporoză la cineva cu masă osoasă normală. Cel mai bun mod de a diagnostica osteoporoza este măsurarea densităţii minerale osoase prin absorbţie cu raze X cu energie dublă (DXA). Tehnica este precisă, rapidă şi ieftină. Relaţia dintre densitatea minerală osoasă şi riscul de fractură este una continuă (adică, cu cât densitatea minerală osoasă este mai mică, cu atât riscul de fractură este mai mare). Osteoporoza a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) ca o valoare a densităţii minerale osoase cu 2,5 abateri standard sau mai mult sub valoarea normală a adultului tânăr (adică, un scor T de -2,5 sau mai puţin). Această limită a fost selectată pe baza observaţiei că 16% dintre femeile caucaziene în postmenopauză la vârsta de 50 de ani vor avea valori ale densităţii osoase a colului femural sub -2,5, iar această populaţie are un risc de fractură de şold de 16% pe viaţă. Cu toate acestea, trebuie amintit că nu există un prag la această valoare şi că măsurătorile densităţii minerale osoase trebuie interpretate în lumina altor factori de risc pentru fractură, cum ar fi vârsta şi predispoziţia la cădere. Un algoritm absolut de calcul al riscului de fractură pe 10 ani (numit FRAX) a fost dezvoltat de OMS şi este utilizat pe scară largă. Algoritmul încorporează valorile densităţii minerale osoase a colului femural şi mai mulţi factori de risc clinici pentru a determina două probabilităţi separate de 10 ani: una pentru o fractură osteoporotică majoră (şold, coloana vertebrală clinică, antebraţ şi humerus proximal) şi al doilea pentru o fractură de şold. Adresa URL https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/ oferă acces la calculatorul OMS pentru riscul absolut de

fractură. Acest instrument este util pentru a determina necesitatea tratamentului în plus față de valorile densității osoase.

În plus, este important să ne dăm seama că nu tot riscul de fractură este surprins de măsurătorile densității minerale osoase, deoarece rezistența osului este, de asemenea, o funcție de calitatea osului. Calitatea osului, determinată de microarhitectura unui os, rezistența sa mecanică, proprietățile sale materiale și capacitatea sa de a rezista la stres, poate fi substanțial diferită la doi indivizi cu aceeași densitate minerală osoasă. Tehnicile de evaluare a calității osoase în mod neinvaziv sunt investigate activ.

Este puțin probabil ca persoanele în vârstă cu osteoporoză să sufere o fractură de șold dacă nu cad. Factorii de risc pentru cădere includ slăbiciune musculară, vedere afectată, echilibru afectat, utilizarea sedativelor și factorii de mediu. Prin urmare, strategiile de prevenire a căderilor reprezintă o parte importantă a abordării pacientului osteoporotic.

Persoanele cu risc de osteoporoză beneficiază de un aport total de calciu de aproximativ 1200 mg/zi. Acest lucru poate fi realizat cu produse lactate sau alte alimente bogate în calciu, cu alimente fortificate cu calciu sau cu un supliment de calciu, cum ar fi carbonatul de calciu sau citratul de calciu. Vitamina D trebuie, de asemenea, furnizată în doze adecvate vârstei (600-800 lU/zi). Nivelul seric de 25-(OH)D care reprezintă suficiența rămâne controversat, Divizia de Sănătate și Medicină a Academiilor Naționale de Științe, Inginerie și Medicină (fostul Institutul de Medicină) recomandând un nivel de 20 ng/mL și mulți experți în boli metabolice osoase recomandând un nivel mai mare de 32 ng/mL. Tabelul 17-11 oferă aportul recomandat actual de calciu și vitamina D. Suplimentarea cu calciu la persoanele mai tinere poate crește masa osoasă de vârf și poate reduce pierderea osoasă premenopauză, dar rolul său optim în această grupă de vârstă nu a fost determinat. Înlocuirea estrogenului reduce pierderea de masă osoasă, ameliorează bufeurile după menopauză și reduce riscul de fractură. Necesită utilizarea concomitentă de progestative la femeile care nu au suferit o histerectomie pentru a preveni carcinomul endometrial; cu toate acestea, crește și riscul de cancer de sân, accident vascular cerebral, infarct miocardic și tromboembolism venos. Profilul efectelor secundare ale estrogenului și-a limitat utilizarea la terapia pe termen scurt în momentul menopauzei, de obicei la femeile care suferă de bufeuri. Alți agenți antiresorbtivi disponibili pentru tratamentul osteoporozei includ alendronat, risedronat, ibandronat, acid zoledronic, calcitonina, raloxifen și denosumab. Primii patru agenți sunt bifosfonați care inhibă direct resorbția osteoclastică. Administrată terapeutic, calcitonina scade resorbția osoasă și poate proteja împotriva pierderii osoase și a fracturilor vertebrale. Raloxifenul, un modulator selectiv al răspunsului la estrogen, inhibă resorbția osoasă ca și estrogenul. Raloxifenul nu induce modificări endometriale și are acțiuni antagoniste de estrogeni în celulele mamare care pot scădea incidența carcinomului mamar la femeile aflate în postmenopauză. Denosumab este un anticorp monoclonal la ligand RANK și inhibă dezvoltarea și activarea osteoclastelor. Alți doi agenți care stimulează formarea osoasă sunt hormonul paratiroidian (PTH1-34; teriparatida) și un analog PTHrP numit abaloparatidă. Spre deosebire de resorbția osoasă cauzată de creșterea continuă a PTH, cum ar fi cea care apare în hiperparatiroidismul sau

hipercalcemia malignităţii, injecţiile zilnice de PTH sau PTHrP stimulează formarea osoasă şi, într-o măsură mai mică, resorbţia osoasă, rezultând în creşterea netă a densităţii osoase şi scăderea riscului de fractură.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este importanţa relativă a factorilor ereditari versus factorii de mediu sau hormonali în contribuţia la osteoporoză?

Care sunt factorii de risc pentru osteoporoza?

Care sunt simptomele şi semnele osteoporozei?

Care sunt factorii de risc pentru fractură la un pacient cu osteoporoză?

Ce tratamente pot preveni pierderea osoasa?

OSTEOMALACIA

Etiologie

Osteomalacia este definită ca un defect în mineralizarea osului. Când apare la indivizii în creştere, afectează şi mineralizarea cartilajului din placa de creştere, o tulburare numită rahitism. Osteomalacia poate rezulta dintr-o deficienţă de vitamina D, o deficienţă de fosfat, o deficienţă moştenită de fosfatază alcalină (hipofosfatazie) sau agenţi care au efecte adverse asupra osului (Tabelul 17-12). În mod surprinzător, deficitul de calciu alimentar produce rareori osteomalacie, deşi au fost raportate astfel de cazuri.

17-12 Cauzele osteomalaciei.

Deficit de vitamina D

nutriţii]

malabsorbţie

Rahitism ereditar dependent de vitamina D

Deficienţă renală de 1q-hidroxilază

Rahitism ereditar rezistent la vitamina D (receptor de vitamina D absent sau defect)

Deficit de fosfat

Pierderea renală de fosfat

Hipofosfatemia legată de X

Rahitismul hipofosfatemic autosomal dominant

Rahitism hipofosfatemic autozomal recesiv

Rahitism hipofosfatemic ereditar cu hipercalciurie

sindromul Fanconi

Acidoza tubulara renala (tip II)

Osteomalacia indusă de tumori (dobândită, asociată cu tumori mezenchimale şi cancer de prostată)

Antiacide care leagă fosfatul

Fosfataza alcalina deficitara: hipofosfatazie ereditara

Toxicitatea medicamentului

fluor

Aluminiu (boală cronică de rinichi)

Etidronat disodic

Tenofovir, adefovir, cidofovir

Boala cronică de rinichi

Deficienţa de vitamina D devine din ce în ce mai frecventă în Statele Unite din cauza expunerii scăzute la lumina soarelui, a utilizării crescute a cremelor solare şi a surselor alimentare limitate de vitamina D. Persoanele de etnie cu pielea închisă sunt deosebit de vulnerabile, deoarece experimentează o sinteza cutanată mai mică a vitaminei D ca răspuns la lumina soarelui. Laptele fortificat este principala sursă alimentară de vitamina D, dar la 100 UI/cană de lapte poate fi dificil să se atingă aportul zilnic recomandat de 600-800 UI de vitamina D pentru adulţi. Unele cereale şi alte alimente au fost, de asemenea, fortificate cu vitamina D. Pe lângă aportul insuficient, deficienţa vitaminei D poate fi rezultatul malabsorbţiei acestei vitamine liposolubile. Rahitismul sever apare, de asemenea, ca parte a două tulburări ereditare rare ale producţiei sau acţiunii vitaminei D: deficienţa renală de 1a-hidroxilază, în care vitamina D nu este convertită în 1,25-(OH)2D şi rahitismul ereditar rezistent la 1,25-dihidroxivitamina D (cunoscut şi sub denumirea de receptori dependenti de vitamina D), cu activitate redusă a receptorilor de vitamina D, cu o activitate mutantă a rahitismului de tip D, caracterizat printr-o rahitism de tip 2 mutant.

Deficienţa de fosfat cu osteomalacie este de obicei cauzată de pierderea renală moştenită sau dobândită de fosfat. Trei forme ereditare de pierdere renală de fosfat includ rahitismul hipofosfatemic legat de X, autozomal dominant sau autosomal recesiv. Osteomalacia şi hipofosfatemia pot rezulta şi din tumori care sunt de obicei mezenchimatoase la origine şi adesea localizate în regiunea capului şi gâtului. Multe dintre aceste tumori produc în exces FGF-23 (vezi mai sus) şi induc pierderea renală de fosfat şi niveluri scăzute de 1,25-(OH)2D,

conducând în cele din urmă la osteomalacie. Gena FGF23 este mutată în familii cu rahitism hipofosfatemic autosomal dominant. Familiile cu rahitism hipofosfatemic legat de X au mutaţii în gena PHEX, care codifică o endopeptidază numită PHEX. Această endopeptidază este implicată în producerea şi degradarea FGF-23. În rahitismul hipofosfatemic legat de X, nivelurile de FGF-23 sunt crescute şi par a fi responsabile pentru fenotipul hipofosfatemic, deşi rolul exact al PHEX în metabolismul FGF-23 rămâne de elucidat.

Patogeneza

Deficitul de vitamina D produce osteomalacie în etape. În stadiu incipient, absorbţia redusă de calciu produce hiperparatiroidism secundar, prevenind hipocalcemia cu preţul excreţiei renale crescute de fosfat şi hipofosfatemia. În stadiile ulterioare, apare hipocalcemia, iar hipofosfatemia progresează din cauza efectelor combinate ale absorbţiei reduse şi ale acţiunii fosfaturice a PTH. Livrarea slabă a mineralelor către os (posibil cuplată cu absenţa efectelor directe ale vitaminei D asupra osului) afectează mineralizarea matricei osoase. Deoarece osteoblastele continuă să sintetizeze matricea osoasă, matricea nemineralizată sau osteoidul se acumulează la suprafeţele care formează osul.

Manifestări clinice

Pacienţii cu osteomalacie suferă de dureri osoase, slăbiciune musculară şi un mers clătinat. Din punct de vedere radiologic, acestea pot avea o masă osoasă redusă, detectabilă atât prin radiografie, cât şi prin densitometrie osoasă. Semnul distinctiv al tulburării este însă pseudofractura: resorbţie osoasă locală care are aspectul unei fracturi nedeplasate, în mod clasic în ramurile pubiene, clavicule sau scapule. La copiii cu rahitism, oasele picioarelor sunt înclinate (osteomalacia înseamnă „înmuierea oaselor"), joncţiunile costocondrale sunt mărite („rozariul rahitic"), iar plăcile de creştere sunt lărgite şi neregulate, reflectând creşterea cartilajului nemineralizat care se îndoaie sub greutatea copilului, rezultând înclinarea. Din punct de vedere biochimic, semnele distinctive ale osteomalaciei cu deficit de vitamina D sunt hipofosfatemia, hiperparatiroidismul, hipocalcemia variabilă şi reducerile marcate ale calciului urinar la mai puţin de 50 mg/zi. Nivelul de 25-(OH)D este redus, indicând scăderea rezervelor de vitamina D în organism. În deficienţa vitaminei D şi în alte forme de osteomalacie, nivelul fosfatazei alcaline este adesea crescut.

Deşi tulburarea poate fi suspectată puternic din motive clinice, iar modificările biochimice rezumate anterior sunt confirmatoare, un diagnostic ferm de osteomalacie necesită fie aspectul radiologic de rahitism sau pseudofracturi, fie o biopsie osoasă caracteristică. Dacă osul este biopsiat pentru histomorfometrie cantitativă, se constată cusături osteoide îngroşate şi o reducere a ratei de mineralizare. Tratamentul cu vitamina D sau substituţia agresivă a fosfatului la pacienţii cu pierdere renală de fosfat va inversa osteomalacia şi va vindeca rahitismul. În bolile renale şi în afecţiunile mediate de FGF-23, calcitriolul trebuie, de asemenea, furnizat pentru a mineraliza osul, deoarece în aceste tulburări sinteza endogenă este fie absentă (boală renală) fie suprimată (tulburări FGF-23).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele osteomalaciei?

Care sunt cele două etape în care se produce deficitul de vitamina D

osteomalacie?

Care sunt simptomele şi semnele osteomalaciei?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 776-79 pentru răspunsuri)

CAZUL 89

O femeie de 56 de ani se prezintă la medicul ei primar, plângându-se de oboseală progresivă, slăbiciune şi dureri osoase difuze. Ea spune că simptomele ei s-au agravat în ultimele 2 luni. Istoricul ei medical este remarcabil pentru hipertensiune arterială bine controlată şi calculi renali recurenţi. Examenul fizic este neremarcabil. Nivelul de calciu seric este crescut.

Întrebări

Care sunt cauzele comune ale hipercalcemiei? Ce bănuiţi la acest pacient şi de ce?

Care este patogeneza hiperparatiroidismului primar? Ce gene au fost implicate?

Cum aţi pune diagnosticul de hiperparatiroidism primar?

CAZUL 9

O femeie de 40 de ani vine la clinică pentru a discuta despre unele anomalii neaşteptate ale testelor de laborator. Ea a fost supusă acestor teste ca parte a unei examinări de asigurare de viaţă şi s-a observat că avea un nivel uşor crescut de calciu seric. A fost sănătoasă, fără probleme medicale. Se simte bine şi neagă oboseala şi durerea. Nu ia medicamente sau suplimente alimentare. Nu există istoric familial semnificativ. Examenul ei fizic este neremarcabil. Testele de laborator repetate confirmă un nivel uşor crescut de calciu seric, dar arată, de asemenea, un nivel seric normal de fosfor şi niveluri de hormon paratiroidian intact (PTH) şi 1,25-OH2D. Un test urinar de calciu de 24 de ore revine scăzut, la 60 mg/24 de ore.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil la acest pacient?

Care este patofiziologia de bază a acestei tulburări şi cum duce aceasta la creşterea calciului seric?

CAZUL 91

Un bărbat în vârstă de 69 de ani se prezintă la medicul său primar, plângându-se de oboseală, greaţă, slăbiciune şi dureri osoase difuze. El afirmă că simptomele sale s-au agravat progresiv în ultimele 2 luni. În plus, el a observat o scădere în greutate de 15 kilograme în aproximativ acelaşi interval de timp. Soţia lui, care l-a însoţit, notează şi ea că pare din ce în ce mai confuz. Istoricul său medical este remarcabil pentru hipertensiune arterială bine controlată şi boala pulmonară obstructivă cronică. Are o istorie de fumat de 100 de pachete de ani. La examenul fizic, el apare bolnav cronic şi slab. Semnele vitale sunt notabile pentru o tensiune arterială de 120/85 mm Hg, o frecvenţă cardiacă de 98 bpm şi o frecvenţă respiratorie de 16/min. Plămânii au o fază expiratorie crescută, cu o uşoară respiraţie şuierătoare. Are zgomote respiratorii scăzute la baza stângă. Restul examinării sale nu este remarcabil. Nivelul de calciu seric este semnificativ crescut. Se suspectează hipercalcemie de malignitate.

Întrebări

Ce tumori provoacă frecvent hipercalcemie? Care este probabil la acest pacient?

Care v-aţi aştepta să fie nivelul lui de PTH seric? Dar PTHrP-ul lui seric? De ce?

Cum produce secreţia de PTHrP hipercalcemie?

CAZUL 92

O femeie de 32 de ani se prezinta la urgente cu plangeri de spasme involuntare ale mainilor. Ea afirmă că, în timp ce împăturia rufele, a experimentat brusc un spasm sever la mâna dreaptă, astfel încât degetele i s-au flectat. Spasmul a fost destul de dureros şi a durat câteva minute, rezolvându-se spontan. Este însărcinată în 6 luni. Istoricul ei medical este de altfel notabil pentru starea tumorii tiroidiene post-tiroidectomie în urmă cu 3 ani. Ea ia hormon tiroidian sintetic şi o multivitamină prenatală. Istoria familiei ei este neremarcabilă. La examenul fizic, ea are semne pozitive Chvostek şi Trousseau. Examenul este de altfel neremarcabil. Nivelul ei de calciu seric este scăzut. Se suspectează hipoparatiroidismul ca o complicaţie a intervenţiei chirurgicale tiroidiene.

Întrebări

Care este mecanismul prin care chirurgia tiroidiană poate duce la hipocalcemie? De ce pacientul abia acum poate fi simptomatic?

Care sunt semnele Chvostek şi Trousseau? Ce reprezintă fiecare?

Care v-aţi aştepta să fie nivelul seric de fosfat şi PTH al acestui pacient? De ce?

CAZUL 93

O tânără de 23 de ani se prezintă la medicul ei primar plângându-se de diaree. Diareea este descrisă ca abundentă şi apoasă şi s-a agravat progresiv în ultimele 2 luni. Nu a avut mişcări

intestinale sângeroase sau negre. Starea nu este agravată de alimente şi nu este asociată cu febră, frisoane, transpiraţii, greaţă sau vărsături. La revizuirea sistemelor, ea observă o pierdere în greutate de 5 kilograme în ultimele 3 luni. Ea observă, de asemenea, înroşirea ocazională. Ea neagă orice antecedente familiale semnificative. La examenul fizic, ea este o femeie albă subţire, fără suferinţă acută. Este afebrilă, cu o tensiune arterială de 100/60 mm Hg, ritm cardiac de 100 bpm şi ritm respirator de 14/min. Examenul capului este neremarcabil. Examenul gâtului evidenţiază noduli duri bilaterali ai tiroidei: un nodul de 2 cm pe polul superior drept şi un nodul de 1,5 cm pe polul superior stâng. Are un ganglion limfatic ferm de 1 cm în lanţul cervical anterior drept. Plămânii sunt limpezi. La examenul cardiac, este uşor tahicardică, cu un ritm regulat şi fără sunete suplimentare. Abdomenul are zgomote intestinale hiperactive şi este moale, nesensibil, nedistindet şi fără mase. Examenul pielii nu evidenţiază erupţii cutanate. Se suspectează carcinomul medular al tiroidei.

Întrebări

Care este cauza diareei şi înroşirii feţei acestui pacient?

Cum aţi pune un diagnostic de carcinom medular al tiroidei?

Ce alte teste aţi dori să comandaţi? De ce?

CAZUL 94

O femeie de 72 de ani se prezinta la urgente dupa ce a cazut in casa ei. Alunecase pe apă vărsată în bucătărie. Ea nu a putut să se ridice după cădere şi a fost găsită de fiul ei, trecând pe acolo după muncă. Ea se plânge de dureri severe de şold drept. La examinare, are vânătăi peste şoldul drept. Gama de mişcare a şoldului drept este semnificativ redusă, cu durere atât la rotaţia internă, cât şi la cea externă. Filmul cu raze X dezvăluie o fractură de şold şi o masă osoasă probabilă scăzută. Situaţia ridică îngrijorări pentru osteoporoză.

Întrebări

Care sunt unele cauze importante ale osteoporozei?

Care sunt cauzele probabile ale osteoporozei la acest pacient? Care este patogeneza de bază a fiecăruia?

Care sunt factorii de risc pentru fractură la pacienţii cu osteoporoză?

Care sunt complicaţiile frecvente ale fracturilor de şold?

Ce tratamente sunt disponibile pentru a preveni pierderea osoasă?

CAZUL 95

O femeie în vârstă de 93 de ani este adusă la serviciul de urgenţă cu ambulanţa pentru „eşecul de a prospera”. Ea a fost legată de pat, locuind într-un apartament de la subsol fără

nicio expunere reală la soare. Astăzi, fiica femeii încerca să o rostogolească pentru a o curăţa, iar pacienta a căzut de pe pat pe podea. Fusese o vegetariană strictă, evitând toate produsele lactate. Şi de multe luni, pacientul a mâncat doar bulion din cauza dificultăţilor de mestecat şi înghiţire. La examinare, este palidă, cu obezitate centrală, epuizare a extremităţilor şi contracturi de flexie ale extremităţilor ei superioare şi inferioare drepte. La examinarea capului şi gâtului, ea are pierdere temporală, cădere a feţei drepte, conjunctive palide şi membrane mucoase uscate. Plămânii sunt limpezi la auscultare. Examenul cardiac este notabil pentru un galop S4. Pacienta geme când i se palpează extremităţile. Rapoartele de laborator arată hipocalcemie, hipofosfatemie şi fosfatază alcalină crescută. Filmele cu raze X ale pelvisului ei dezvăluie o masă osoasă scăzută şi pseudofractură a ramului pubian. Se suspectează osteomalacia.

Întrebări

Care sunt cauzele osteomalaciei? Ce bănuiţi la acest pacient? De ce?

Care este patogeneza osteomalaciei la acest pacient?

Ce v-aţi aştepta să vedeţi la o biopsie osoasă pentru histomorfometrie cantitativă?

REFERINŢE

Metabolismul osos şi mineral general, hormoni calciotropi şi vitamina D

Abrams SA şi colab. Vitamina D: efecte asupra sănătăţii şi bolilor copilăriei. Nat Rev Endocrinol. 2013 Mar;9(3):162-70. [PMID: 23381033]

Carmeliet G şi colab. Semnalizarea vitaminei D în homeostazia calciului şi a oaselor: un echilibru delicat. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;29(4):621-31. [PMID: 26303088]

Cauley JA. Estrogenul şi sănătatea oaselor la bărbaţi şi femei. Steroizi. 2015 Jul;99(Pt A):11-5. [PMID: 25555470]

Chapullat RD şi colab. Markeri biologici noi ai osului: de la metabolismul osos la fiziologia osului. Reumatologie (Oxford). 2016 Oct;55(10):1714-25. [PMID: 26790456]

Cheloha RW şi colab. Semnalizarea receptorului PTH-1 - perspective mecanice şi perspective terapeutice. Nat Rev Endocrinol. 2015 Dec;11(12):712-24. [PMID: 26303600]

Christakos S şi colab. Vitamina D: metabolism, mecanism molecular de acţiune şi efecte pleiotrope. Physiol Rev. 2016 ian;96(1):365-408. [PMID: 26681795]

Khundmiri SJ et al. PTH şi vitamina D. Compr Physiol. 2016 Mar 15;6(2):561-601. [PMID: 27065162]

Martin TJ. Proteinele legate de hormonul paratiroidian, reglarea acesteia asupra dezvoltării cartilajelor şi oaselor şi rolul în tratarea bolilor osoase. Physiol Rev. 2016 Jul;96(3):831-71. [PMID: 27142453]

Miller WL. Tulburări genetice ale biosintezei şi degradarii vitaminei D. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 ian;165(Pt A):101-8. [PMID: 27060335]

Rizzoli R. Aspecte nutriţionale ale sănătăţii osoase. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;28(6):795- 808. [PMID: 25432353]

Siddiqui JA şi colab. Remodelarea osoasă fiziologică: reglarea sistemică şi implicarea factorului de creştere. Fiziologie (Bethesda). 2016 mai;31(3):233-45. [PMID: 27053737]

Hiperparatiroidism

Bilezikian JP şi colab. Linii directoare pentru managementul hiperparatiroidismului primar asimptomatic: declaraţie rezumată de la al patrulea atelier internaţional. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3561-9. [PMID: 25162665]

Bilezikian JP şi colab. Hiperparatiroidismul primar. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:1-16. [PMID: 27194212]

Duan K şi colab. Corelaţii clinicopatologice ale hiperparatiroidismului. J Clin Pathol. 2015;68:771-87. [PMID: 26163537]

Eastell R şi colab. Diagnosticul hiperparatiroidismului primar asimptomatic: lucrările celui de-al patrulea atelier internaţional. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3570-9. [PMID: 25162666]

Li Y şi colab. Neoplasme endocrine în sindroamele familiale de hiperparatiroidism. Cancer legat de sistemul endocrin. 2016;23:R229-47. [PMID: 27207564]

Marcocci C şi colab. Managementul medical al hiperparatiroidismului primar: lucrările celui de-al patrulea workshop internaţional privind managementul hiperparatiroidismului primar asimptomatic. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3607-18. [PMID: 25162668]

Silverberg SJ şi colab. Probleme actuale în prezentarea hiperparatiroidismului primar asimptomatic: lucrările celui de-al patrulea atelier internaţional. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3580-94. [PMID: 25162667]

Simonds WF. Genetica hiperparatiroidismului, inclusiv cancerul paratiroidian. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 iunie;46(2):405-18. [PMID: 28476229]

Udelsman R şi colab. Managementul chirurgical al hiperparatiroidismului primar asimptomatic: lucrările celui de-al patrulea atelier internaţional. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3595-606. [PMID: 25162669] Verdelli C şi colab. Mecanisme în endocrinologie: implicarea rinichilor la pacienţii cu hiperparatiroidism primar: o

actualizare asupra aspectelor clinice şi moleculare. Eur J Endocrinol. 2017 ianuarie;176(1):R39-52. [PMID: 27601015]

Vestergaard P. Hiperparatiroidism primar şi nefrolitiază. Ann Endocrinol (Paris). 2015 mai;76(2):116-9. [PMID: 25911000]

Hipercalcemie hipocalciurică familială

Hannan FM şi colab. Mutaţiile subunităţii sigma proteinei adaptoare-2 care provoacă hipercalcemie hipocalciuric familială de tip 3 (FHH3) demonstrează corelaţii genotip-fenotip, prejudecată de codon şi efecte negative dominante. Hum Mol Genet. 2015 Sept 15;24(18):5079-92. [PMID: 26082470]

Hendy GN şi colab. Receptor sensibil la calciu, citokine proinflamatorii şi homeostazia calciului. Semin Cell Dev Biol. 2016 ian;49:37-43. [PMID: 26612442]

Mayr B şi colab. Genetica în endocrinologie: câştigarea şi pierderea mutaţiilor funcţiei ale receptorului care detectează calciul şi proteinelor asociate: concepte de tratament actuale. Eur J Endocrinol. 2016 mai;174(5):R189- 208. [PMID: 26646938]

Nesbit MA şi colab. Mutaţii care afectează subunitatea a11 a proteinei G în hipercalcemie şi hipocalcemie. N Engl J Med. 27 iunie 2013;368(26):2476-86. [PMID: 23802516]

Nesbit MA şi colab. Mutatiile AP2S1 determina hipercalcemie hipocalciurica familiala tip 3. Nat Genet. 2013 ian;45(1):93-7. [PMID: 23222959]

Thakker RV. Receptorul sensibil la calciu: şi implicarea sa în patologia paratiroidiană. Ann Endocrinol (Paris). 2015 mai;76(2):81-3. [PMID: 25910996]

Factorul de creştere a fibroblastelor 23 şi manipularea fosfatului

Blau JE et al. Axa PTH-Vitamina D-FGF23. Rev Endocr Metab Disord. 2015 iunie;16(2):165-74. [PMID: 26296372]

Christov M şi colab. Perspective din tulburările genetice ale homeostaziei fosfatului. Semin Nefrol. 2013 Mar;33(2):143-57. [PMID: 23465501]

Hanudel M şi colab. Factorul de creştere a fibroblastelor 23: aprinderea incendiului. Rinichi Int. 2016 noiembrie;90(5):928-30. [PMID: 27742194]

Leaf DE şi colab. Nivelurile factorului de creştere a fibroblastelor 23 se asociază cu AKI şi moartea în boala critică. J Am Soc Nephrol. 2017 iunie;28(6):1877-85. [PMID: 28028134]

Portale AA et al. FGF23 dezordonat şi metabolismul mineral la copiii cu CKD. Clin J Am Soc Nephrol. Februarie 2014;9(2):344-53. [PMID: 24311704]

Hipercalcemie de malignitate şi alte forme de hipercalcemie

Dulgher TO. Pierderea funcţiei CYP24A1: fenotipul clinic al mutaţiilor monoalelice şi bialelice. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 oct;173:337-40. [PMID: 28093352]

Donovan PJ şi colab. Hipercalcemia mediată de calcitriol: cauze şi evoluţie la 101 pacienţi. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):4023-9. [PMID: 23979953]

Donovan PJ şi colab. Hipercalcemia mediată de PTHrP: cauze şi supravieţuire la 138 de pacienţi. J Clin Endocrinol Metab. 2015 mai;100(5):2024-9. [PMID: 25719931]

Gastanaga VM şi colab. Prevalenţa hipercalcemiei în rândul pacienţilor cu cancer din Statele Unite. Cancer Med. 2016 august;5(8):2091-100. [PMID: 27263488]

Goldner W. Hipercalcemia legată de cancer. J Oncol Pract 2016 May;12(8):426-32. [PMID: 27170690]

Goswamy J şi colab. Carcinom paratiroidian. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. 2016 Apr;24(2):155-62. [PMID: 26771263]

Maier JD şi colab. Hipercalcemia în unitatea de terapie intensivă: o revizuire a fiziopatologiei, diagnosticului şi terapiei moderne. J Terapie Intensivă Med. 2015 iulie;30(5):235-52. [PMID: 24130250]

Medas F şi colab. Controverse în managementul carcinomului paratiroidian: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Int J Surg. 2016 Apr;28(Suppl 1):S94-8. [PMID: 26708847]

Meng QH şi colab. Abordări de laborator pentru diagnosticul şi evaluarea hipercalcemiei. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;52(3):107-19. [PMID: 25327435]

Mirrakhimov AE. Hipercalcemia malignităţii: o actualizare asupra patogenezei şi managementului. North Am J Med Sci. 2015 nov;7(11):483-93. [PMID: 26713296]

Sternlicht H şi colab. Hipercalcemia malignităţii şi noi opţiuni de tratament. Ther Clin Risk Manag. 2015 Dec 4;11:1779-88. [PMID: 26675713]

Tebben PJ şi colab. Hipercalcemia mediată de vitamina D: mecanisme, diagnostic şi tratament. Endocr Rev. 2016 Oct;37(5):521-47. [PMID: 27588937]

Thosani S et al. Denosumab: un agent nou în managementul hipercalcemiei maligne. Viitorul Oncol. 2015;11(21):2865-71. [PMID: 26403973]

Wagner J şi colab. Urgente metabolice oncologice. Emerg Med Clin North Am. 2014 august;32(3):509-25. [PMID: 25060247]

Hipoparatiroidism şi hipocalcemie

Betterle C şi colab. Diagnosticul şi clasificarea bolii paratiroidiene autoimune. Autoimmun Rev. 2014 Apr-Mai;13(4-5):417-22. [PMID: 24424178]

Clarke BL şi colab. Epidemiologia şi diagnosticul hipoparatiroidismului. J Clin Endocrinol Metab. 2016 iunie;101(6):2284-99. [PMID: 26943720]

Hannan FM şi colab. Investigarea hipocalcemiei. BMJ. 2013 mai 9;346:f2213. [PMID: 23661111]

Juppner H. Defectele genetice şi epigenetice la locusul GNAS provoacă diferite forme de pseudohipoparatiroidism. Ann Endocrinol (Paris). 2015 mai;76(2):92-7. [PMID: 25882888]

Kakava K şi colab. Hipoparatiroidismul postchirurgical: o revizuire sistematică. In Vivo. 2016 mai-iunie;30(3):171-9. [PMID: 27107072]

Lemos MC şi colab. Mutaţii GNAS în pseudohipoparatiroidismul tip 1a şi tulburările asociate. Hum Mutat. 2015 ian;36(1):11-9. [PMID: 25219572]

Mannstadt M şi colab. Eficacitatea şi siguranţa hormonului paratiroidian uman recombinant (1-84) în hipoparatiroidism (REPLACE): un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Lancet Diabet Endocrinol. 2013 Dec;1(4):275-83. [PMID: 24622413]

Mannstadt M şi colab. Mutaţii ale liniei germinale care afectează Gall în hipoparatiroidism. N Engl J Med. 27 iunie 2013;368(26):2532-4. [PMID: 23802536]

Shaw NJ. O abordare practică a hipocalcemiei la copii. Endocr Dev. 2015;28:84-100. [PMID: 26138837]

Shoback D. Practică clinică. Hipoparatiroidismul. N Engl J Med. 24 iulie 2008;359(4):391-403. [PMID: 18650515]

Tafaj O şi colab. Pseudohipoparatiroidism: o genă, mai multe sindroame. J Endocrinol Invest. 2017 Apr;40(4):347-56. [PMID: 27995443]

Carcinom medular al tiroidei

Chernock RD şi colab. Patologia moleculară a carcinoamelor tiroidiene medulare ereditare şi sporadice. Am J Clin Pathol. 2015 iunie;143(6):768-77. [PMID: 25972318]

Frank-Raue K şi colab. Corelaţia genotip-fenotip cancerului tiroidian medular ereditar. Rezultate recente Cancer Res. 2015;204:139-56. [PMID: 26494387]

Hadoux J şi colab. Managementul cancerului tiroidian medular avansat. Lancet Diabet Endocrinol. 2016 ianuarie;4(1):64-71. [PMID: 26608066]

Moraitis AG şi colab. Genetica, diagnosticul şi managementul carcinomului tiroidian medular şi al feocromocitomului/paragangliomului. Endocr Pract. 2014 Feb;20(2):176-87. [PMID: 24449662

Moura MM şi colab. Proto-oncogenă RAS în carcinomul medular tiroidian. Endocr Relat Cancer. 2015 Oct;22(5):R235-52. [PMID: 26285815]

Raue F şi colab. Epidemiologia şi prezentarea clinică a carcinomului tiroidian medular. Rezultate recente Cancer Res. 2015;204:61-90. [PMID: 26494384]

Schmid KW. Histopatologia celulelor C şi a carcinomului tiroidian medular. Rezultate recente Cancer Res. 2015;204:41-60. [PMID: 26494383]

Wells SA Jr et al. Orientări revizuite ale Asociaţiei Americane de Tiroidă pentru gestionarea carcinomului tiroidian medular. tiroida. 2015 iunie;25(6):567-610. [PMID: 25810047]

Osteoporoza

Black DM şi colab. Practica clinica. Osteoporoza postmenopauza. N Engl J Med. 21 ian 2016;374(3):254-62. [PMID: 26789873]

Cosman F şi colab. Ghidul clinicianului pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2359-81. [PMID: 25182228]

Drake MT şi colab. Fiziopatologia şi tratamentul osteoporozei. Clin Ther. 2015 Aug;37(8):1837-50. [PMID: 26163201]

Emkey GR şi colab. Osteoporoza secundară: fiziopatologie şi diagnostic. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;28(6):911-35. [PMID: 25432361]

Frenkel B şi colab. Osteoporoza indusa de glucocorticoizi. Adv Exp Med Biol. 2015;872:179-215. [PMID: 26215995]

Khan AA şi colab. Hiperparatiroidismul primar: revizuire şi recomandări privind evaluarea, diagnosticul şi managementul. Un consens canadian şi internaţional. Osteoporos Int. 2017 ian;28(1):1-19. [PMID: 27613721]

Khosla S şi colab. Tratamentul osteoporozei: evoluţii recente şi provocări în curs. Lancet Diabet Endocrinol. 2017 Nov;5(11):898-907. [PMID: 28689769]

Mirza F şi colab. Managementul bolilor endocrine: osteoporoza secundară: fiziopatologie şi management. Eur J Endocrinol. 2015 Sep;173(3):R131-51. [PMID: 25971649]

Shane E şi colab. Fracturi atipice subtrohanteriale şi diafizare femurale: al doilea raport al unui grup de lucru al Societăţii Americane pentru Cercetare Osoasă şi Minerală. J Bone Miner Res. 2014 ian;29(1):1-23. [PMID: 23712442]

Siris ES şi colab. Diagnosticul clinic al osteoporozei: o declaraţie de poziţie a grupului de lucru al Alianţei Naţionale pentru Sănătatea Osoasă. Osteoporos Int. 2014 mai;25(5):1439-43. [PMID: 24577348]

Weaver CM şi colab. Declaraţia de poziţie a Fundaţiei Naţionale pentru Osteoporoza privind dezvoltarea masei osoase de vârf şi factorii stilului de viaţă: o revizuire sistematică şi recomandări de implementare. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1281-386. [PMID: 26856587]

Osteomalacie şi rahitism

Allgrove J şi colab. O abordare practică a deficienţei de vitamina D şi a rahitismului. Endocr Dev. 2015;28:119-33. [PMID: 26138839]

Elder CJ şi colab. Rahitism. Lancet. 2014 mai 10;383(9929):1665-76. [PMID: 24412049]

Goldsweig BK şi colab. Rahitismul hipofosfatemic: lecţii din controlul FGF23 întrerupt al homeostaziei fosforului. Curr Osteoporos Rep. 2015 Apr;13(2):88-97. [PMID: 25620749]

Hautmann AH şi colab. Osteomalacia indusă de tumori: o revizuire actualizată. Curr Rheumatol Rep. 2015 Jun;17:512. [PMID: 25900190]

Munns CF şi colab. Recomandări de consens global privind prevenirea şi gestionarea rahitismului nutriţional. J Clin Endocrinol Metab. Februarie 2016;101(2):394-415. [PMID: 26745253]

Razali NN şi colab. Homeostazia fosfatului şi mutaţiile genetice ale rahitismului hipofosfatemic familial. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015 septembrie;28(9-10):1009-17. [PMID: 25894638]

Rosen CJ. Practica clinica. Insuficienţă de vitamina D. N Engl J Med. 20 ian 2011;364(3):248-54. [PMID: 21247315]

Shaw NJ. Prevenirea şi tratarea rahitismului alimentar. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 nov;164:145- 7. [PMID: 26493853]

CAPITOL

18

Tulburări ale pancreasului endocrin

Janet L. Funk, MD

Insulina şi glucagonul, cei doi hormoni cheie care orchestrează stocarea şi utilizarea combustibilului, sunt produşi de celulele insulare din pancreas. Celulele insulare sunt distribuite în grupuri în întregul pancreas exocrin. Împreună, ele cuprind pancreasul endocrin. Diabetul zaharat, o tulburare eterogenă, este cea mai frecventă boală a pancreasului endocrin. Afectând 9% din populaţia adultă a lumii în 2014, prevalenţa diabetului continuă să crească la nivel mondial, s-a dublat deja în ultimele trei decenii. Tumorile pancreatice care secretă cantităţi excesive de hormoni specifici celulelor insulare sunt mult mai puţin frecvente, dar prezentările lor clinice subliniază rolurile importante de reglare ale fiecărui hormon.

STRUCTURA NORMALĂ ŞI FUNCŢIA INSULITĂRILOR PANCREATICE

ANATOMIE ŞI HISTOLOGIE

Pancreasul endocrin este compus din cuiburi de celule (insulite Langerhans) care sunt distribuite pe tot pancreasul exocrin. Această caracteristică anatomică permite izolarea lor enzimatică de pancreasul exocrin pentru transplantul de celule insulare. Deşi se numără la milioane, insulele multicelulare cuprind doar 1% din totalul pancreasului. Pancreasul endocrin are o mare capacitate de rezerva; mai mult de 70% din celulele p secretoare de insulină trebuie pierdute înainte de apariţia disfuncţiei. Fiecare dintre cele patru tipuri majore de celule insulare produce un produs secretor diferit. Celulele 0 secretoare de insulină sunt tipul de celule predominant (60%). Majoritatea celulelor insulare rămase, celulele secretoare de glucagon (30%) şi celulele secretoare de somatostatină 6 (<10%), secretă hormoni care contracarează efectele insulinei. Un al patrulea tip de celule insulare, celula secretoare de polipeptidă pancreatică (PP) (<1%), este localizată în principal în lobul posterior al capului pancreasului, o regiune distinctă din punct de vedere embriologic care primeşte o alimentare diferită cu sânge.

Insulele sunt mult mai vascularizate decât ţesuturile pancreatice exocrine (vezi capitolul 15), cu cel puţin o arteriolă majoră care alimentează fiecare insuliţă. Majoritatea celulelor insulare sunt strâns legate de vasculatură şi de celulele insulare de tipuri opuse, sugerând un rol important pentru efectele endocrine (prin microcirculaţie) şi/sau paracrine intra-insulare (prin interstiţiu) asupra eliberării hormonilor (Figura 18-1). Sângele din insuliţe se scurge apoi în vena portă hepatică. Astfel, hormonii celulelor insulare trec direct în ficat, un loc major de acţiune al glucagonului şi insulinei, înainte de a trece în circulaţia sistemică, permiţând niveluri hepatice mult mai mari decât cele sistemice ale hormonilor pancreatici.

FIGURA 18-1 Diagrama schematică care indică reglarea paracrină/endocrină a hormonilor celulelor insulare. Inhibarea este indicată printr-o linie tocită, stimularea printr-o săgeată.

Insulele sunt de asemenea abundent inervate. Atât axonii parasimpatici, cât şi cei simpatici intră în insuliţe şi fie contactează direct celulele, fie se termină în spaţiul interstiţial dintre celule. Reglarea neuronală a eliberării hormonilor celulelor insulare, atât direct prin fibrele simpatice, cât şi indirect prin stimularea eliberării de catecolamine de către medula suprarenală, joacă un rol cheie în homeostazia glucozei în timpul stresului.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce procent de insuliţe trebuie pierdute înainte ca disfuncţia endocrină pancreatică să devină manifestă?

Identificaţi celulele majore secretoare de hormoni dintr-o insuliţă Langerhans.

FIZIOLOGIE

Insulină

Sinteza şi metabolizarea insulinei

Insulina este o proteină compusă din două lanţuri peptidice (A şi B) conectate prin două legături disulfurice (Figura 18-2). Precursorul insulinei, preproinsulina (MW

500), este sintetizat în ribozomi şi intră în reticulul endoplasmatic al celulelor P, unde este scindat rapid de enzimele microzomale pentru a forma proinsulină (MW 9000). Proinsulina, constând din lanţuri A şi B unite printr-o peptidă C cu 31 de aminoacizi, este transportată în aparatul Golgi, unde este ambalată în vezicule secretoare. În timp ce se află în vezicula secretorie, proinsulina este scindată pentru a forma insulină (51 de aminoacizi; MW 5808) şi fragmentul de peptidă C (vezi Figura 182). Secreţia de insulină este, prin urmare, însoţită de o secreţie echimolară a peptidei C şi, de asemenea, de cantităţi mici de proinsulină care scapă de scindare. În mediul acid al granulelor secretoare, insulina depozitată formează un hexamer în asociere cu atomii de zinc, disociându-se în monomeri activi la secreţie. Insulina are un timp de înjumătăţire circulator de 3-5 minute şi este catabolizată atât în ficat, cât şi în rinichi. Aproximativ 50% din insulină este catabolizată la prima trecere prin ficat, după ce este secretată de pancreas în vena portă. În schimb, atât peptida C, cât şi proinsulina sunt catabolizate numai de rinichi şi, prin urmare, au timpuri de înjumătăţire de trei până la patru ori mai mari decât cea a insulinei în sine.

Insulina umană recombinantă sau analogii înrudiţi, modificaţi fie pentru a creşte formarea monomerului (acţiune rapidă), fie pentru a scădea solubilitatea şi/sau clearance-ul (acţiune mai lungă), sunt utilizate clinic pentru a trata diabetul.

FIGURA 18-2 Secvenţa de aminoacizi şi structura covalentă a proinsulinei umane. Scindarea iniţială de către o enzimă asemănătoare tripsinei (săgeţi deschise) urmată de mai multe scindari de către o enzimă asemănătoare carboxipeptidază (săgeţi verzi solide) are ca rezultat producerea moleculei de insulină (AB) care constă din două lanţuri polipeptidice care diferă în compoziţie în ordinea, numărul şi felul lor de reziduuri (aminoacid) (colorate) aminopeptidă (C) reziduuri. (Redesenat, cu permisiune, din Rodwell VW et al, eds. Harper's Illustrated Biochemistry, ed. 30. McGraw-Hill, 2015.)

Reglarea secreţiei

Glucoza este principalul stimulent fiziologic al eliberării insulinei (Figura 18-3). Intrarea glucozei în celulele p este facilitată de unul sau mai mulţi transportori de glucoză (GLUT-1, GLUT-2 şi/sau GLUT-3), care sunt în exces faţă de glucoză şi permit transportul bidirecţional al glucozei, creând astfel un echilibru între concentraţiile extracelulare şi intracelulare de glucoză. Odată ajuns în celulă, metabolismul glucozei – mai degrabă decât glucoza în sine – stimulează secreţia de insulină.

FIGURA 18-3 Diagrama schematică a eliberării de insulină stimulată de glucoză din celula ap. Glucoza intră în celula p prin difuzie mediată de GLUT. Metabolismul glucozei, a cărui primă etapă este controlată de glucokinază, are ca rezultat producerea de ATP. ATP citosolic, detectat de subunitatea receptorului de sulfoniluree (SUR) a canalelor K+ dependente de ATP (Katp), blochează canalele Katp şi astfel efluxul K+, rezultând celula 2+

depolarizare. Acest lucru permite Ca să intre prin canalele de calciu dependente de tensiune, stimulând exocitoza granulelor secretoare care conţin insulină. (Redesenat, cu permisiune, din Kasper D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 19-a. McGraw-Hill, 2015.)

Glucokinaza, o enzimă cu afinitate scăzută pentru glucoză a cărei activitate este reglată de glucoză, controlează prima etapă limitatoare de viteză în metabolismul glucozei: fosforilarea glucozei pentru a forma glucoză 6-fosfat. Această enzimă, prin determinarea vitezei de glicoliză, funcţionează ca senzor de glucoză al celulei p. Glicoliza produce o creştere a adenozin trifosfat (ATP), care este detectat de subunitatea receptorului de sulfoniluree a canalelor K+ dependente de ATP (Katp) din membrana celulei p, ducând la închiderea canalului. Depolarizarea celulară rezultată permite intrarea Ca2+, declanşând exocitoza granulelor care conţin insulină. Medicamentele sulfonilureice utilizate pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 (DM) stimulează secreţia de insulină într-un mod independent de glucoză prin legarea de subunitatea receptorului de sulfoniluree şi blocarea KATP. În schimb, mutaţiile cu pierderea funcţiei ale glucokinazei care afectează eliberarea de insulină pot duce la debutul precoce al diabetului zaharat uşor (diabet cu debut la maturitate la tineri).

Deşi glucoza este cel mai puternic stimulator al eliberării insulinei, alţi factori, cum ar fi aminoacizii ingeraţi în timpul mesei sau stimularea vagală, au ca rezultat eliberarea de insulină (Tabelul 18-1). Până la 50% din secreţia de insulină, ca răspuns la o încărcătură orală de glucoză, poate fi atribuită hormonilor enterici (incretine), cum ar fi peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1), care sunt eliberate după ingestia orală de nutrienţi şi îmbunătăţesc secreţia de insulină stimulată de glucoză în celulele p prin activarea căilor lor de legare a receptorului cAMP/PKA (figura 2) 18-3). Acest lucru a condus la dezvoltarea unor medicamente asemănătoare incretinei pentru tratamentul DZ de tip 2, care, spre deosebire de sulfoniluree, sunt mai puţin susceptibile de a induce hipoglicemie. Glucagonul îmbunătăţeşte în mod similar secreţia de insulină stimulată de glucoză, un efect de contrareglare care permite eliminarea glucozei mediată de insulină după producţia hepatică de glucoză indusă de glucagon. Secretia de insulina este inhibata de catecolamine si de somatostatina.

TABELUL 18-1 Reglarea eliberării hormonilor celulelor insulare.

Kty: Tr inaMwdj 1, diminuat.; —, fără efect sau fără efect cunoscut IGA&A ganima amlnobutyrlc: acid; Peptida GtP gastOc Hthibdofy; Gif'-1, peptidă asemănătoare glucagonului 1}

Mecanismul de acţiune

Insulina îşi exercită efectele prin legarea de receptorii de insulină prezenţi pe suprafeţele celulelor ţintă (Figura 18-4). Receptorii de insulină sunt prezenţi în ficat, muşchi şi grăsimi, ţesuturile clasice sensibile la insulină responsabile de homeostazia combustibilului. În plus, insulina poate media alte efecte în ţesuturile ţintă neclasice, cum ar fi ovarul, prin interacţiunea cu receptorii de insulină sau prin reactivitate încrucişată cu receptorii factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1). Legarea insulinei de receptorul său determină activarea unei regiuni tirozin kinazei a receptorului şi autofosforilarea receptorului. Activarea receptorului de insulină iniţiază o cascadă de fosforilare în interiorul celulei, începând cu fosforilarea unei reţele de proteine de andocare (substraturile receptorului de insulină [IRS]) care angajează şi amplifică moleculele de semnalizare din aval, conducând în cele din urmă la efectele biologice ale insulinei (de exemplu, translocarea GLUT-4 şi a transportatorului de glucoză celulară a muşchilor şi a membranelor plasmatice ale muşchilor). glicogen sintetaza).

FIGURA 18-4 Model de semnalizare a receptorului de insulină. Receptorul de insulină este compus din două subunităţi a şi două p legate prin legături disulfurice. Legarea insulinei de subunităţile extracelulare a activează o tirozin kinază prezentă în domeniul citoplasmatic al subunităţii p, ducând la autofosforilarea subunităţii p. Activarea receptorilor kinazei este, de asemenea, primul pas critic într-o cascadă de evenimente intracelulare care începe cu fosforilarea mai multor proteine de andocare (substraturile receptorului de insulină [IRS]). Odată activate, aceste proteine multifuncţionale iniţiază căi complexe de semnalizare intracelulară.
Legarea IRS

la fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3-K) iniţiază o cale metabolică prin (1) stimularea captării glucozei prin translocarea transportorului de glucoză, GLUT-4, la suprafaţa celulei în muşchiul scheletic şi adipos; (2) stimularea stocării glucozei prin inactivarea (prin fosforilare) glicogen sintazei kinazei 3 (GSK3) şi ulterior defosforilarea şi activarea glicogen sintazei; şi (3) creşterea sintezei proteinelor prin activarea serină/treonin protein kinazei, ţinta mecanicistă a rapamicinei (mTOR). În schimb, efectele mitogenice ale insulinei sunt mediate de o cale kinazei proteinei activate de mitogen (MAP). În plus, apar efecte transcripţionale importante, dintre care multe implică inactivarea (prin fosforilare) a factorului de transcripţie, FoxOl, care este abundent în ţesuturile sensibile la insulină. Această modificare, împreună cu efectele altor factori de transcripţie (SREBP-lc, PPAR), permite efecte suplimentare mediate de insulină, inclusiv creşterea lipogenezei vs scăderea

gluconeogenezei şi glicogenolizei în ficat, împreună cu creşterea adipogenezei şi a depozitării lipidelor în ţesutul adipos. (PPAR, receptor activat cu proliferarea peroxizomilor; SREBP-lc, proteina de legare a elementelor de reglare a sterolului-lc.)

Efecte

Insulina joacă un rol major în homeostazia combustibilului (Tabelul 18-2). Insulina mediază modificările metabolismului combustibilului prin efectele sale asupra a trei ţesuturi principale: ficat, muşchi şi grăsime. În aceste ţesuturi, insulina promovează stocarea combustibilului (anabolism) şi previne descompunerea şi eliberarea combustibilului care a fost deja stocat (catabolism). Lipsa totală de insulină este incompatibilă cu viaţa şi acelaşi lucru este valabil şi pentru excesul de insulină.

TABELUL 18—2 Reglarea hormonală a homeostaziei combustibilului.

Cheie: Î, mărită; eu, a scăzut.

În ficat, insulina promovează stocarea combustibilului prin stimularea sintezei şi stocării glicogenului. Insulina inhibă producţia hepatică de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei (sinteza glucozei) şi glicogenoliza (descompunerea glicogenului). De asemenea, stimulând glicoliza (metabolismul glucozei în piruvat), insulina promovează formarea de precursori pentru sinteza acizilor graşi. Insulina stimulează lipogeneza (biosinteza acizilor graşi din glucoză) în timp ce inhibă oxidarea acizilor graşi şi producerea de corpi cetonici (ketogeneza), un combustibil alternativ produs doar în ficat care poate fi folosit de creier atunci când glucoza nu este disponibilă.

Deşi absorbţia hepatică a glucozei, care are loc prin transportorii GLUT-2 cu afinitate scăzută, nu este reglată de insulină, absorbţia de glucoză atât în muşchi, cât şi în grăsime este reglată de insulină, care determină translocarea rapidă a unui transportor de glucoză sensibil la insulină (GLUT-4) la suprafaţa acestor celule. Absorbţia de glucoză de către muşchi reprezintă marea majoritate (85%) a eliminării glucozei stimulate de insulină. În muşchi, insulina promovează stocarea glucozei prin stimularea sintezei glicogenului şi inhibarea catabolismului glicogenului. Insulina stimulează, de asemenea, sinteza proteinelor în muşchi.

Insulina stimulează depozitarea grăsimilor în ţesutul adipos prin stimularea lipoprotein lipazei, enzima care hidrolizează trigliceridele transportate în lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) şi alte lipoproteine bogate în trigliceride în acizi graşi, care pot fi apoi absorbiţi de celulele adipoase. Absorbţia crescută de glucoză cauzată de reglarea în sus a transportorului GLUT-4 ajută, de asemenea, la depozitarea grăsimilor, deoarece aceasta creşte nivelurile de glicerol fosfat, un substrat în esterificarea acizilor graşi liberi, care sunt apoi stocaţi sub formă de trigliceride. În celulele adipoase, insulina inhibă şi lipoliza, prevenind eliberarea acizilor graşi, care sunt substraturi potenţiale pentru sinteza corpului cetonic hepatic şi/sau sinteza hepatică a trigliceridelor VLDL. Insulina exercită acest efect

prin prevenirea fosforilării lipazei sensibile la hormoni, inactivând astfel enzima care hidrolizează trigliceridele stocate în acizi graşi eliberabili. Împreună, aceste modificări au ca rezultat creşterea stocării grăsimilor în ţesutul adipos.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este timpul de înjumătăţire al insulinei? Cum este catabolizat? Ce procent se extrage la prima trecere prin ficat?

Cum se compară timpul de înjumătăţire al peptidei C şi al proinsulinei cu cel al insulinei?

Enumeraţi principalele substanţe care stimulează secreţia de insulină.

Ce caracteristici ale transportorului de glucoză cu celule â permit nivelurilor intracelulare de glucoză să fie egale cu cele ale spaţiului extracelular?

Care este probabil „senzorul de glucoză" din celula â?

Care sunt inhibitorii majori ai secreţiei de insulină?

Care sunt gândurile actuale despre mecanismele de acţiune a insulinei?

Ce ţesuturi sunt dependente de insulină pentru asimilarea glucozei?

Care sunt trei moduri prin care insulina stimulează depozitarea grăsimilor?

2. Glucagon

Sinteză şi metabolism

Glucagonul, o peptidă cu 29 de aminoacizi, este produs în celulele pancreasului prin procesarea proteolitică a proglucagonului, o proteină precursoare mai mare. Pe lângă pancreas, proglucagonul este exprimat şi în intestin şi creier. În timp ce glucagonul este metabolitul bioactiv major produs în celula pancreatică, expresia specifică ţesuturilor a enzimelor de scindare duce la producerea peptidei asemănătoare glucagonului (GLP)-1 (şi a GLP-2 non-incretină) ca răspuns la o masă de către celulele L din intestinul subţire (Figura 18-5). Această prelucrare specifică ţesutului are ca rezultat peptide cu efecte opuse asupra metabolismului carbohidraţilor: glucagonul pancreatic se opune efectelor hepatice ale insulinei, în timp ce GLP-1 acţionează ca o incretină, sporind secreţia de insulină stimulată de glucoză. Timpul de înjumătăţire circulator al glucagonului este de 3-6 minute. La fel ca insulina, glucagonul este metabolizat în ficat şi rinichi, rinichii, mai degrabă decât ficatul, jucând un rol semnificativ. Analogii cu acţiune prelungită ai GLP-1 sau inhibitorii enzimatici care prelungesc timpul de înjumătăţire al GLP-1 endogen, care, de asemenea, încetinesc golirea gastrică şi stimulează proliferarea celulelor p, crescând astfel masa celulelor p, sunt o clasă mai nouă şi importantă de medicamente utilizate pentru tratamentul DM de tip 2.

FIGURA 18-5 Procesarea post-translațională specifică organului a proglucagonului. Peptida principală produsă este de culoare portocalie.

Reglarea secreției

Glucagonul și insulina, în concordanță cu acțiunile lor opuse, sunt reglate reciproc de glucoză. În timp ce captarea glucozei și căile de semnalizare sunt similare în celulele p și a (vezi Figura 18-3), o sensibilitate mai mare a KATP a celulei a la efectele inhibitoare ale ATP depolarizează membrana celulară în condiții de glucoză ridicată până la punctul în care canalele de calciu sunt inactive, inhibând astfel exocitoza glucagonului (vezi Tabelul 18-1). Inhibarea paracrină directă a secreției de glucagon de către insulină, somatostatina și doi produși adiționali de secreție a celulelor p, acidul y-aminobutiric (GABA) și zincul asociat insulinei, contribuie, de asemenea, la reglarea glucagonului. Astfel, pierderea efectelor supresoare ale insulinei ca răspuns la hiperglicemia în diabet are ca rezultat un nivel necorespunzător de ridicat de glucagon, care contribuie la hiperglicemia diabetului zaharat. Incretinele inhibă, de asemenea, secreția de glucagon, deși indirect prin efectul lor insulinotrop. Ca și insulina, secreția de glucagon este stimulată de aminoacizi, o caracteristică importantă de reglare în metabolismul meselor proteice. În schimb, acizii grași și cetonele inhibă secreția de glucagon. Alți hormoni contrareglatori, cum ar fi catecolaminele (prin un efect p-adrenergic predominant) și cortizolul stimulează eliberarea de glucagon.

Mecanismul de acțiune

Un rol biologic major al glucagonului este acela de a se opune efectelor hipoglicemiante ale insulinei (de unde numele său derivând de la „agonist de glucoză") prin inducerea producției hepatice de glucoză. Glucagonul se leagă de un receptor de glucagon cuplat cu proteina G prezent pe suprafața celulară a hepatocitelor, activând adenilil ciclaza și generând cAMP. AMP ciclic activează protein kinaza A, care activează transcripția genelor pentru enzimele responsabile de activitatea biologică a glucagonului în ficat și ulterior fosforilează și activează aceleași enzime. Există, de asemenea, unele dovezi că receptorul glucagon poate acționa printr-un mecanism independent de adenilil ciclază prin stimularea fosfolipazei C.

Efecte

Acțiunile glucagonului au fost demonstrate pentru prima dată în 1921 de Banting și Best, când au observat o hiperglicemie tranzitorie ușoară precedând hipoglicemia indusă de insulină la testarea extractelor pancreatice in vivo. Glucagonul este un hormon contrareglator, care acționează în mod catabolic pentru a se opune efectelor insulinei. Într-adevăr, injecțiile cu glucagon sunt folosite clinic pentru a trata hipoglicemia severă. Efectele hepatice ale glucagonului (vezi Tabelul 18-2) includ următoarele: (1) creșterea producției hepatice de glucoză prin eliberarea rezervelor de glicogen (glicogenoliza) și, împreună cu alți hormoni contrareglatori, stimularea sintezei hepatice a glucozei (gluconeogeneză); (2)

absorbţia hepatică crescută a aminoacizilor, care alimentează gluconeogeneza; şi (3) stimularea oxidării acizilor graşi şi a cetogenezei, oferind astfel un combustibil alternativ (corpii cetonici) care poate fi utilizat de creier atunci când glucoza nu este disponibilă. Semnificaţia fiziologică a receptorilor de glucagon în ţesutul nehepatic (rinichi, adipos, pancreas) este mai puţin sigură. De exemplu, glucagonul, deşi este mai puţin puternic, împărtăşeşte cu GLP-1 capacitatea de a îmbunătăţi secreţia de insulină a celulelor p indusă de glucoză. Dovezile susţin, de asemenea, capacitatea sa de a induce saţietatea şi de a creşte rata metabolică bazală. Aceste din urmă puncte sugerează o potenţială utilizare medicinală benefică pentru glucagon în obezitate, care este în mod clar contrabalansată de dovezi că nivelurile crescute de glucagon contribuie la hiperglicemie în diabet, un efect care a crescut interesul pentru inhibarea glucagonului pentru tratamentul diabetului.

Somatostatina

Sinteză, metabolism şi reglare a secreţiei

La fel ca preproglucagonul, preprosomatostatina este sintetizată în pancreas, tractul gastrointestinal (GI) şi creier, unde este procesată diferenţial într-un mod specific ţesuturilor pentru a produce mai multe peptide ciclice biologic active. Somatostatina-14 (SS-14), prima somatostatina care a fost izolată, este o peptidă de 14 aminoacizi care a fost descoperită iniţial în hipotalamus ca factor responsabil pentru inhibarea eliberării hormonului de creştere. Abia mai târziu s-a apreciat că 6 celule ale pancreasului secretă şi SS-14. În creier şi intestin, somatostatina-28 (SS-28), o peptidă extinsă amino-terminal care include secvenţa de 14 aminoacizi a SS-14, este, de asemenea, produsă din preprosomatostatina şi are o gamă de acţiune comparabilă cu cea a SS-14, dar o potenţă oarecum mai mare. Timpul de înjumătăţire al somatostatinei (<3 minute) este mai scurt decât cel al insulinei şi glucagonului. Deoarece s-a demonstrat că somatostatina inhibă sinteza şi secreţia majorităţii hormonilor peptidici, analogii sintetici ai somatostatinei, cum ar fi octreotida, care au un timp de înjumătăţire (ore) mult mai lung, au fost dezvoltaţi pentru utilizare clinică în inhibarea producţiei de hormoni peptidici ectopic de către o varietate de tumori. Aceiaşi secretagogi care stimulează secreţia de insulină stimulează şi somatostatina (vezi Tabelul 18-1). Acestea includ glucoză, aminoacizi, hormoni enterici şi glucagon.

Mecanism de acţiune şi efecte

Somatostatina îşi exercită efectele prin legarea la o familie de receptori inhibitori G (Gj) cuplaţi cu proteine (SST1-5) care sunt distribuite într-un mod specific ţesuturilor. În toate ţesuturile în care se produce somatostatina, aceasta acţionează în primul rând într-un mod inhibitor. În pancreasul endocrin, se crede că somatostatina acţionează prin efecte paracrine asupra celorlalte celule insulare, inhibând eliberarea de insulină, glucagon (vezi Tabelul 18-1) şi PP. În plus, somatostatina acţionează într-un mod autocrin pentru a-şi inhiba propria eliberare. În tractul gastro-intestinal, somatostatina încetineşte absorbţia nutrienţilor prin mecanisme multiple, inclusiv inhibarea motilităţii intestinale, inhibarea mai multor peptide enterice şi inhibarea funcţiei exocrine pancreatice. În concordanţă cu

efectele inhibitoare multiple ale acestei peptide, octreotidul sintetic al analogului de somatostatina are multiple utilizări clinice, inclusiv inhibarea producţiei de hormoni de către adenoamele hipofizare, inhibarea anumitor tipuri de diaree cronică, inhibarea creşterii tumorii şi inhibarea sângerării de la varicele esofagiene.

Polipeptidă pancreatică

Polipeptida pancreatică (PP), o peptidă de 36 de aminoacizi produsă de celulele PP (celulele F) din insulele lobului posterior al capului pancreasului, este eliberată ca răspuns la o masă mixtă, efect care pare a fi mediat de stimularea proteinelor şi vagale. Deşi este cunoscut de mult timp că inhibă motilitatea gastrointestinală şi secreţiile exocrine pancreatice, dovezi mai recente sugerează că PP poate controla şi saţietatea şi greutatea, inhibând aportul alimentar şi stimulând consumul de energie, făcându-l o ţintă de interes pentru tratamentul obezităţii. Aceste din urmă efecte ale PP (un membru al familiei neuropeptidei Y a hormonilor peptidici) sunt mediate central, prin legarea la un receptor inhibitor Y4 cuplat cu proteina G şi se crede că implică inhibarea activităţii aferente a nervului vagal hepatic.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt câţiva stimulatori şi inhibitori importanţi ai secreţiei de glucagon?

Care este organul ţintă principal pentru glucagon? Care sunt mecanismele de acţiune a glucagonului?

Ce căi metabolice sunt sensibile la glucagon şi cum sunt acestea afectate?

Ce hormon antagonizează efectul glucagonului asupra căilor metabolice?

Unde altundeva în organism, în afară de insulele Langerhans, se produce glucagonul?

Prin ce mecanisme pot GLP-urile să îmbunătăţească secreţia de insulină stimulată de glucoză?

Care este rolul somatostatinei în insulele Langerhans?

Controlul hormonal al metabolismului carbohidraţilor

Metabolismul carbohidraţilor este controlat în primul rând de cantităţile relative de insulină şi glucagon produse de pancreasul endocrin (Figura 18-6; vezi şi Tabelul 18-2). În schimb, dereglarea ambilor acestor hormoni contribuie la hiperglicemie în diabet. În condiţii normale, când nivelurile de glucoză din plasmă sunt ridicate, predomină acţiunile insulinei, inclusiv suprimarea secreţiei de glucagon. Depozitarea combustibilului este promovată de insulină care stimulează stocarea glicogenului în ficat; asimilarea glucozei, sinteza glicogenului,

și sinteza proteinelor de către mușchi; și depozitarea grăsimilor de către țesutul adipos. Insulina inhibă mobilizarea substraturilor din țesuturile periferice și se opune oricăror efecte ale glucagonului asupra stimulării producției hepatice de glucoză.

Glicemia

FIGURA 18-6 Secreția celulelor insulare pancreatice de glucagon (din celulele a) și insulină (din celulele p), care sunt reglate reciproc de glucoză, joacă un rol cheie în menținerea homeostaziei glucozei.

În schimb, atunci când nivelurile de glucoză sunt scăzute, nivelurile de insulină din plasmă sunt suprimate și efectele glucagonului predomină în ficat (adică, creșterea producției hepatice de glucoză și formarea de corp cetonic). În absența insulinei, absorbția musculară a glucozei este semnificativ scăzută, proteina musculară este catabolizată, iar grăsimea este mobilizată din țesutul adipos. Prin urmare, cu insulinopenie, încărcăturile de glucoză nu pot fi curățate, iar substraturile pentru gluconeogeneză hepatică (aminoacizi, glicerol) și cetogeneză (acizi grași) - procese stimulate de glucagon - sunt crescute.

Stare de post

După un post de peste noapte, ficatul joacă un rol principal în menținerea glicemiei prin producerea de glucoză în aceeași rată cu care este utilizată de țesuturile în repaus. Absorbția și utilizarea glucozei apar predominant în țesuturile care nu necesită insulină pentru asimilarea glucozei, cum ar fi creierul. Producția hepatică de glucoză este stimulată de glucagon și este în primul rând rezultatul glicogenolizei, care poate asigura, în medie, un aport de glucoză pentru 8 ore. Nivelurile scăzute de insulină prezente (secreție bazală de 0,25-1,0 unități/h) sunt insuficiente pentru a bloca eliberarea acizilor grași din grăsime, care furnizează combustibil pentru mușchi (oxidarea acizilor grași) și substrat pentru cetogeneza hepatică. Cu toate acestea, aceste niveluri de insulină sunt suficiente pentru a preveni lipoliza excesivă, cetogeneza și gluconeogeneza, prevenind astfel hiperglicemia și cetoacidoza.

Cu postul prelungit (>24-60 ore), rezervele de glicogen hepatice sunt epuizate. Nivelurile de glucagon cresc ușor, iar nivelurile de insulină scad în continuare. Gluconeogeneza devine acum singura sursă de producție hepatică de glucoză, folosind substraturi precum aminoacizii care sunt mobilizați de la periferie într-un ritm mai mare. Odată cu înfometarea, în ficat are loc o trecere de la gluconeogeneză la producerea de cetone, o sursă alternativă de combustibil care furnizează 90% din energia folosită de creier, un organ critic care reprezintă 25% din necesarul de energie metabolică bazală. În acest mod, supraviețuirea este prelungită, deoarece proteina musculară este conservată în favoarea mobilizării crescute a acizilor grași din țesutul adipos, un proces făcut posibil prin creșterea insulinopeniei. Ficatul transformă apoi acizii grași în corpi cetonici, un proces stimulat de

glucagon. Cu post prelungit sau înfometare, rinichiul începe, de asemenea, să contribuie semnificativ la gluconeogeneză.

Statul Fed

Odată cu ingestia unei încărcături de carbohidraţi, secreţia de insulină este stimulată şi glucagonul este suprimat. Producţia hepatică de glucoză şi cetogeneza sunt suprimate de raportul ridicat dintre insulină şi glucagon. Insulina stimulează stocarea hepatică de glicogen. Asimilarea glucozei mediată de insulină, care are loc în principal în muşchi, este de asemenea stimulată, la fel ca şi sinteza glicogenului muscular. Depozitarea grăsimilor are loc în ţesutul adipos.

Odată cu ingestia unei mese cu proteine, atât insulina, cât şi glucagonul sunt stimulate. În acest fel, insulina stimulează absorbţia de aminoacizi şi formarea de proteine de către muşchi. Cu toate acestea, stimularea producţiei hepatice de glucoză de către glucagon contrabalansează tendinţa insulinei de a provoca hipoglicemie.

Condiţii de stres

În timpul stresului sever, când livrarea de combustibil către creier este în pericol, hormonii contrareglatori, pe lângă glucagon, acţionează sinergic. Acestea menţin nivelurile de glucoză din sânge prin maximizarea producţiei hepatice de glucoză şi mobilizarea periferică a substraturilor şi prin minimizarea stocării de combustibil. Glucagonul şi epinefrina acţionează în câteva minute pentru a creşte nivelul de glucoză din sânge, în timp ce efectele contrareglatoare ale cortizolului şi hormonului de creştere nu se observă timp de câteva ore. Epinefrina, cortizolul şi hormonul de creştere stimulează eliberarea glucagonului, iar epinefrina inhibă insulina, crescând astfel la maxim raportul glucagon-insulină. În plus, aceşti trei hormoni acţionează direct asupra ficatului pentru a creşte producţia hepatică de glucoză şi periferic pentru a stimula lipoliza şi a inhiba absorbţia de glucoză sensibilă la insulină. În timpul stresului sever, hiperglicemia poate rezulta de fapt din efectele combinate ale hormonilor contrareglatori. Efecte similare, dar mai puţin marcate, apar ca răspuns la exerciţii fizice, atunci când glucagonul, catecolaminele şi, într-o măsură mai mică, cortizolul ajută la creşterea de câteva ori a ratei de utilizare a glucozei rezultată din exercitarea muşchilor prin creşterea producţiei de glucoză hepatică şi lipoliza depozitelor de grăsime, efecte posibile prin scăderea nivelului de insulină. Nivelurile scăzute de insulină permit, de asemenea, muşchilor să folosească rezervele de glicogen pentru energie.

Rolul gluconeogenezei renale în homeostazia glucozei

Rinichii şi ficatul exprimă ambele enzime necesare pentru a mări rezervorul de glucoză prin gluconeogeneză şi secreţia de glucoză stocată sub formă de glicogen. În timp ce rinichiul contribuie puţin la acumularea de glucoză în timpul unui post nocturn, contribuie cu aproximativ 50% la producţia endogene de glucoză în timpul unui post prelungit (>40 de ore). Gluconeogeneza predomină în rinichi, deoarece depozitele sale de glicogen sunt minime, proces stimulat de epinefrină, inhibat de insulină şi neafectat de glucagon.

PUNCTUL DE VERIFICARE

În stările insulinopenice, de ce sunt crescute substraturile pentru gluconeogeneză hepatică şi cetogeneză?

Care este efectul unei mese cu proteine asupra secreţiei de insulină faţă de glucagon?

Care este diferenţa de acţiune în timp a diferiţilor hormoni contrareglatori?

FIZIOLOGIA TULBURĂRILOR PANCREATICE ENDOCRINE SELECTATE

DIABET MELLITUS

Prezentare clinică

Diabetul zaharat este o afecţiune eterogenă definită prin prezenţa hiperglicemiei. Criteriile de diagnosticare pentru diabet includ următoarele (dintre care oricare stabileşte diagnosticul): (1) o glicemie a jeun (FPG) > 126 mg/dL (7,0 mmol/L); (2) simptome clasice de hiperglicemie plus o glicemie aleatorie >200 mg/dL (11,1 mmol/L); (3) un nivel de glucoză în plasmă de 2 ore >200 mg/dL în urma unei încărcări standard de 75 g de glucoză orală (testul de toleranţă la glucoză orală [OGTT]); sau (4) o hemoglobină glicata (HbA1C) >6,5%. În timp ce valorile HbA1C (A1C), care reflectă nivelurile medii ale glucozei din sânge în ultimele 23 de luni (timpul de înjumătăţire al eritrocitelor) au fost utilizate de mult timp pentru a monitoriza răspunsurile terapeutice, utilizarea lor pentru diagnosticare este mai recentă acum că testele sunt mai standardizate şi dovezile susţin corelarea lor cu riscul de complicaţii diabetice, analog cu FPG. Avantajele utilizării A1C pentru screening (nu este nevoie să postaţi, o reflectare a glucozei în timp) sunt contracarate de sensibilitatea sa mai mică, deoarece identifică cu o treime mai puţine cazuri de diabet nediagnosticat în studii epidemiologice mari, ceea ce duce la unele controverse în jurul utilizării sale adecvate.

Hiperglicemia în toate cazurile se datorează unei deficienţe funcţionale a acţiunii insulinei. Acţiunea deficitară a insulinei poate rezulta dintr-o scădere a secreţiei de insulină de către celulele 0 ale pancreasului, un răspuns scăzut la insulină de către ţesuturile ţintă (rezistenţă la insulină) şi/sau o creştere a hormonilor contrareglatori care se opun efectelor insulinei. Contribuţiile relative ale acestor trei factori formează baza pentru clasificarea acestei tulburări în subtipuri şi, de asemenea, ajută la explicarea prezentărilor clinice caracteristice ale fiecărui subtip (Tabelul 18-3).

TABELUL 18—3 Clasificarea etiologică a diabetului zaharat.

HNF, factorul nuclear al hepatocitelor.

Date de la Asociaţia Americană de Diabet. Diagnosticul şi clasificarea diabetului zaharat. Îngrijirea diabetului. 2014:37(Suppl 1):S81-90.

Se crede că peste 90% dintre cazurile de diabet apar în contextul unei predispoziţii genetice şi sunt clasificate fie ca diabet zaharat de tip 1, fie ca diabet zaharat de tip 2 (Tabelele 18-3 şi 18-4). Prevalenţa la nivel mondial atât a DZ de tip 1, cât şi a DZ de tip 2 a crescut în ultimele trei decenii, atingând o prevalenţă totală de 9% în 2014 la adulţii de 20 de ani sau peste (14% în Statele Unite). DZ de tip 1 este mult mai puţin frecventă decât DZ de tip 2, reprezentând 5-10% din cazurile de diabet primar. DM de tip 1 se caracterizează prin distrugerea autoimună a celulelor 0 pancreatice cu care rezultă o deficienţă severă de insulină. La o minoritate de pacienţi, deoarece autoanticorpii nu sunt detectaţi, cauza DZ de tip 1 este neclară (idiopatică). Boala afectează în mod obişnuit indivizii mai tineri de 30 de ani, atingând un vârf în incidenţă la pubertate, dar poate fi diagnosticată şi la adulţii cu vârsta peste 50 de ani. Deşi distrugerea autoimună a celulelor 0 nu are loc în mod acut, simptomele clinice o fac de obicei (Figura 18-7). Pacienţii se prezintă după numai zile sau săptămâni de poliurie, polidipsie şi scădere în greutate, cu concentraţii semnificativ crescute ale glucozei serice. Corpii cetonici sunt, de asemenea, crescuti din cauza lipsei marcate de insulină, ceea ce duce la acidoză severă, care pune viaţa în pericol (cetoacidoză diabetică [DKA]). Pacienţii cu DZ de tip 1 necesită tratament cu insulină.

TABELUL 18—4 Câteva caracteristici care deosebesc diabetul zaharat de tip 1 de diabetul zaharat de tip 2.

FIGURA 18—7 Etape ale dezvoltării DM de tip 1. O perioadă iniţială asimptomatică definită în primul rând de prezenţa autoanticorpilor celulelor Ş este urmată de o etapă în care anticorpii persistă şi începe disglicemia pe măsură ce celulele Ş sunt distruse. Într-o etapă finală apar simptome de insuficienţă severă de insulină, culminând cu un diagnostic de DZ de tip 1. (Adaptat după Kaufman ER: Medical Management of Type 1 Diabetes, a 6-a ed. Asociaţia Americană de Diabet, 2012.)

DM de tip 2 diferă de DM de tip 1 în mai multe moduri distincte (Tabelul 18-4). DZ de tip 2 reprezintă majoritatea covârşitoare a cazurilor de diabet (9095%); are o componentă genetică mai puternică; creşte prevalenţa odată cu vârsta, care apare cel mai frecvent la adulţi (adică, 18% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani în întreaga lume şi 33% în Statele Unite); a crescut semnificativ în prevalenţă în paralel cu creşterea obezităţii; apare mai frecvent (creştere de două ori) la populaţiile native americane, negre, hispanice şi asiatice americane din Statele Unite; şi este asociată cu rezistenţă crescută la efectele insulinei, precum şi cu o scădere a secreţiei de insulină de către pancreas. Este adesea (85% din cazuri) asociată cu obezitatea, factor care creşte rezistenţa la insulină. Astfel, prevalenţa în creştere a diabetului la nivel mondial este în mare parte atribuită prevalenţei în creştere a obezităţii (13% obezi; 38% supraponderali). Rezistenţa la insulină este semnul distinctiv

al DM de tip 2. Deoarece aceşti pacienţi au adesea cantităţi variabile de secreţie reziduală de insulină, care previn hiperglicemia severă sau cetoza, ei sunt adesea asimptomatici şi nu sunt diagnosticaţi decât la 5-7 ani de la debutul real al bolii (hiperglicemie sinceră) prin descoperirea unei glicemie a jeun crescute la testele de screening de rutină. Sondajele de screening ale populaţiei arată că un remarcabil 36% dintre cazurile de DZ de tip 2 din Statele Unite şi 50% din cazurile din întreaga lume rămân nediagnosticate. În plus, se estimează că aproape 40% din populaţia adultă din Statele Unite este rezistentă la insulină şi, prin urmare, într-o stare pre-diabetică (încă normoglicemică). Odată diagnosticaţi cu DZ de tip 2, majoritatea indivizilor (70%) sunt gestionaţi cu modificări ale stilului de viaţă (de exemplu, dietă, exerciţii fizice, gestionarea greutăţii) singuri sau în combinaţie cu medicamente care (1) sporesc secreţia de insulină endogenă independentă de glucoză (sulfoniluree); (2) amplifică secreţia de insulină endogenă dependentă de glucoză (incretine precum GLP-1); (3) scăderea rezistenţei la insulină în ţesuturile hepatice sau periferice (de exemplu, sulfoniluree sau, respectiv, glitazone); (4) interferează cu absorbţia intestinală a carbohidraţilor (de exemplu, inhibitori intestinali de a-glicozidază); sau (5) inhibă reabsorbţia renală a glucozei (inhibitori ai cotransportatorului sodiu-glucoză 2 [SGLT2]). Pacienţii cu diabet de tip 2 nu necesită de obicei tratament cu insulină pentru supravieţuire. Cu toate acestea, pentru a obţine un control optim al glucozei, o treime dintre pacienţii cu DZ de tip 2 din Statele Unite sunt trataţi cu insulină singură sau în combinaţie cu alte medicamente.

O epidemie de DM de tip 2 are loc la nivel mondial, în special la populaţiile non-europene; s-a estimat că 1 din 3 copii născuţi după 2000 vor dezvolta diabet zaharat, în special DZ de tip 2, în timpul vieţii. Astfel, în timp ce DM de tip 1 rămâne cea mai frecventă cauză a diabetului la copiii mai mici de 10 ani (indiferent de etnie) şi la copiii albi mai mari non-hispanici, DM de tip 2 reprezintă mai mult de 50% din diagnosticele de diabet la copiii mai mari de ascendenţă hispanica, afro-americană, nativă americană şi din Asia Pacific. În toate grupele de vârstă şi etniile, incidenţa crescută a DZ de tip 2 este asociată cu obezitatea.

Alte cauze ale diabetului zaharat, reprezentând mai puţin de 5% din cazuri, includ procese care distrug pancreasul (de exemplu, pancreatita), care inhibă în mod specific secreţia de insulină (de exemplu, defectul genetic al celulei p care provoacă diabet zaharat la maturitate la tineri [MODY]), care induc rezistenţa la insulină (de exemplu, anumiţi inhibitori de protează HIV) sau care cresc sindroamele (de exemplu, contrareglarea hormonilor) 18-3, partea a IV-a). Prezentările clinice în aceste cazuri depind de natura exactă a procesului şi nu sunt discutate aici.

Diabetul zaharat gestaţional apare la femeile însărcinate cu o incidenţă variind de la 9% în populaţia generală din Statele Unite până la 30% la femeile native americane (vezi Tabelul 18-3, partea III). Tinde să se rezolve la naştere, deşi poate recidiva cu sarcinile ulterioare. Prevalenţa diabetului zaharat gestaţional într-o populaţie variază direct proporţional cu prevalenţa diabetului zaharat. Până la 50% dintre femeile cu diabet zaharat gestaţional evoluează în cele din urmă la diabet (predominant DZ de tip 2). Diabetul gestaţional apare de obicei în a doua jumătate a

gestației, precipitat de creșterea nivelului de hormoni precum somatomamotropina corionică, progesteronul, cortizolul și prolactina, care au efecte anti-insulină contrareglatoare. Datorită potențialelor efecte adverse asupra rezultatului fetal, diabetul gestațional în Statele Unite este în prezent diagnosticat sau exclus prin screening-ul de rutină cu o încărcătură orală de glucoză la 24 de săptămâni de gestație la femeile cu risc mediu sau la prima vizită prenatală la acele femei cu risc crescut din cauza obezității, cu vârsta peste 25 de ani, membre ale unui grup etnic cu diabet zaharat, cu prevalență familială sau diabet zaharat.

Etiologie

Diabet zaharat de tip 1

DM de tip 1 este o boală autoimună cauzată de distrugerea selectivă a celulelor p pancreatice de către limfocitele T care vizează antigenele celulelor p prost definite. Un stadiu asimptomatic al pozitivității autoanticorpilor celulei p, care atinge un vârf în incidență la vârsta de 1-2 ani, este urmat de cel puțin 1-2 ani de disglicemie (OGTT și A1C anormale și pierderea eliberării de insulină în prima fază) atribuită disfuncției treptate a insulelor mediate de celulele T și/sau distrugerei (figura 18-7). Debutul clinic al simptomelor și, prin urmare, diagnosticul, apare numai după ce s-a pierdut suficientă masă de celule p pentru a provoca insulinopenie extremă (vezi Figura 18-7). La momentul diagnosticului, inflamația continuă este prezentă în unele insulițe, în timp ce alte insulițe sunt atrofice și constau numai din celule secretoare de glucagon și 6 celule secretoare de somatostată.

Anticorpii celulelor insulare (ICA), deși apar devreme în cursul bolii, se crede că servesc ca markeri, mai degrabă decât mediatori, ai distrugerii celulelor p și apar într-un curs previzibil, începând cu anticorpii care vizează insulina sau acidul glutamic decarboxilaza 65 (GAD65) și urmați de anticorpi direcționați împotriva transportorului de zinc al celulelor p și a transportorului proteinei p-cellul phosphatasei-2T8 (IA2). Riscul de progresie spre DZ simptomatic de tip 1 se corelează cu numărul de anticorpi detectabili, care sunt depistați, de asemenea, mai frecvent la rudele de gradul I (5% vs <1% în populația generală). Deoarece apariția autoanticorpilor este urmată de afectarea progresivă a eliberării insulinei ca răspuns la glucoză (vezi Figura 18-7), ambele criterii au fost utilizate cu mare succes pentru a identifica rudele de gradul I expuse riscului. Cu toate acestea, deoarece doar 15% dintre indivizii nou diagnosticați cu DZ de tip 1 au un istoric familial pozitiv, aceste metode de screening nu pot fi utilizate pentru a identifica marea majoritate a persoanelor care dezvoltă această boală cu incident scăzut.

Cel puțin 50% din susceptibilitatea genetică pentru DM de tip 1 a fost legată de genele complexului major de histocompatibilitate (MHC) care codifică moleculele de antigen leucocitar uman (HLA) de clasa II exprimate pe suprafața celulelor specifice prezentatoare de antigen, cum ar fi macrofagele. Moleculele de clasa II formează un complex cu antigene străine procesate sau autoantigene, care apoi activează limfocitele T CD4 prin interacțiunea

cu receptorul celulelor T. Alelele de la loci HLA-DR sau HLA-DQ au cea mai puternică influenţă asupra riscului de DZ de tip 1. În timp ce 95% dintre indivizii cu DM de tip 1 au haplotipuri DR3-DQ2 sau DR4-DQ8, ei împărtăşesc acest genotip cu 40% din populaţia generală. În plus, doar 6% dintre copiii cu tipuri de HLA cu risc ridicat vor dezvolta diabet. Astfel, identificarea haplotipurilor HLA rămâne un instrument de cercetare. Studiile de asociere la nivel de genom (GWAS) au identificat, de asemenea, mai mult de 50 de factori genetici non-HLA, în mare parte legaţi de funcţia imunitară, care contribuie mai puţin la riscul de îmbolnăvire.

În timp ce susceptibilitatea genetică joacă în mod clar un rol în DM de tip 1, rata de concordanţă de 30% la gemenii identici, precum şi creşterea continuă a incidenţei DM de tip 1 de la al Doilea Război Mondial, oferă dovezi suplimentare că factorii de mediu pot juca, de asemenea, un rol critic. Dovezile sugerează că infecţiile virale, cum ar fi expunerea congenitală la rubeolă, pot precipita boala, în special la indivizii susceptibili genetic. Se presupune că un răspuns imun la antigenele străine ar putea incita distrugerea celulelor P dacă aceşti antigeni străini au o oarecare omologie cu antigenele celulelor insulare (mimetism molecular). De exemplu, infecţiile cu virusul coxsackie sunt asociate cu debutul DM de tip 1 şi o anumită proteină virală coxsackie împărtăşeşte omologie cu antigenul celulei insulare GAD. Deficitul de vitamina D se corelează, de asemenea, cu un risc mai mare de DM de tip 1, ceea ce poate explica parţial incidenţa crescută a DM de tip 1 la latitudini mai mari.

Diabet zaharat de tip 2

Având în vedere actuala epidemie de DM de tip 2 asociată obezităţii, factorii de mediu sunt în mod clar critici în dezvoltarea acestei tulburări. Şi totuşi, componentele genetice care stau la baza DM de tip 2 sunt chiar mai puternice decât cele asociate cu DM de tip 1 (de exemplu, 90% vs. 30% concordanţă la gemenii identici, vezi Tabelul 18-3). Cu toate acestea, identificarea a ceea ce sunt în mod clar loci poligenici care contribuie la riscul de DM de tip 2 rămâne un obiectiv evaziv, deoarece, după decenii de muncă continuă, începând cu eforturile care vizează gene candidate specifice şi, mai recent, inclusiv studii GWAS, doar 10% din ereditabilitatea DM de tip 2 a fost explicată. A fost identificat un mic subset de cazuri de DM monogenic de tip 2. Diabetul cu debut la maturitate al tinerilor (MODY) este o astfel de tulburare autozomal dominantă (vezi Tabelul 18-3, partea IV), reprezentând 1-5% din cazurile de DZ de tip 2. MODY este cauzată de mutaţii ale glucokinazei, senzorului de glucoză al celulei p sau din alte cinci gene pancreatice distincte şi se caracterizează prin debutul unui diabet uşor la persoanele slabe înainte de vârsta de 25 de ani.

Spre deosebire de rolul cauzal al lipsei absolute de insulină în DM de tip 1 sau eliberării insuficiente de insulină în MODY, în majoritatea cazurilor de DM de tip 2, două defecte metabolice sunt responsabile de hiperglicemie: (1) rezistenţa ţesuturilor ţintă la efectele insulinei; şi (2) secreţie inadecvată de insulină a celulelor p pancreatice în contextul rezistenţei la insulină. Importanţa relativă a acestor două defecte rămâne o chestiune de dezbatere care probabil nu va fi rezolvată cu uşurinţă din cauza naturii poligenice a tulburării. Temporal, este clar că rezistenţa la insulină, un semn distinctiv al acestei

tulburări, precede cu zeci de ani apariţia diabetului zaharat, care apare de obicei în asociere cu obezitatea, şi necesită o creştere compensatorie a secreţiei pancreatice de insulină pentru a menţine euglicemia (Figura 18-8). Boala evidentă (adică hiperglicemia) apare mult mai târziu, după o scădere progresivă a funcţiei celulelor P (vezi Figura 18-8), care se manifestă mai întâi ca o afectare a eliberării acute de insulină care precede secreţia susţinută de insulină ca răspuns la o masă (eliberare de insulină în prima fază). Într-adevăr, în timp ce s-au raportat creşteri ale masei celulelor p de până la 50% la persoanele obeze în comparaţie cu persoanele slabe, scăderi ale masei celulelor p de 40% până la 60% din cauza apoptozei celulelor p au fost documentate la pacienţii cu glucoză a jeun afectată şi, respectiv, DM de tip 2. În plus faţă de posibilele defecte genetice subiacente, expunerea cronică la acizi graşi liberi crescute şi/sau hiperglicemie (glucolipotoxicitate), precum şi citokinele inflamatorii, pot contribui la afectarea secreţiei de insulină a celulelor p într-un cadru de rezistenţă la insulină. Se crede, de asemenea, că acumularea de lipide în celulele p contribuie la afectarea funcţiei celulelor p prin diferite mecanisme, inclusiv activarea răspunsului proteic desfăşurat pro-apoptotic (UPR) în reticulul endoplasmatic. Aceste defecte explică beneficiile intervenţiilor farmacologice cu DZ de tip 2 care vizează creşterea secreţiei de insulină a celulelor p (de exemplu, sulfoniluree, incretine).

-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 0

Timp până la diagnosticarea diabetului zaharat (ani)

FIGURA 18—8 Etape ale dezvoltării DZ de tip 2 dintr-o stare prediabetică, rezistentă la insulină. Pe măsură ce sensibilitatea la insulină scade, eliminarea glucozei mediată de insulină după masă este afectată din cauza rezistenţei la insulină a muşchilor scheletici, în ciuda creşterii secreţiei pancreatice de insulină. Odată cu rezistenţa continuă la insulină, pe măsură ce secreţia pancreatică de insulină începe să eşueze, glicemia a jeun creşte, deoarece activitatea insulinei este acum insuficientă pentru a suprima producţia hepatică de glucoză. Timpul 0 se referă la momentul diagnosticării diabetului zaharat. Datele provin din studiul britanic Whitehall II privind 505 cazuri de diabet. (Adaptat de la Kaufman ER: Medical Management of Type 1 Diabetes, 6th ed. American Diabetes Association, 2012; şi Tabak AG şi colab. Trajectories of glycemia, insulin sensitivity and insulin secretion before diagnostic of type 2 diabet: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009 June 27.27.

Obezitatea, un factor major al creşterii la nivel mondial a prevalenţei diabetului, joacă în mod clar un rol critic în patogeneza bolii. Nu numai că 85% dintre pacienţii cu DZ de tip 2 sunt obezi, dar chiar şi o pierdere în greutate de 5-10% la persoanele obeze cu DZ de tip 2 poate ameliora sau chiar pune capăt tulburării. Rezistenţa la insulină este factorul cheie care leagă obezitatea şi DZ de tip 2. Excesul nutriţional din orice sursă duce în cele din urmă la creşterea stocării acizilor graşi liberi (FFA)

sub formă de trigliceride în ţesutul adipos. În timp ce ţesutul subcutanat este locul principal al organismului de depozitare a grăsimilor, se crede că incapacitatea acestuia de a se extinde în mod adecvat pentru a acomoda excesul de lipide în obezitate contribuie la creşterea ţesutului adipos visceral (central). Ţesutul adipos visceral este locul adipos care se corelează cel mai strâns cu rezistenţa la insulină, datorită turnover-ului lipidic ridicat, care poate fi atribuit (1) sensibilităţii sale sporite la efectele stimulatoare ale hormonilor contrareglatori (număr crescut de receptori 0-adrenergici şi conversie locală crescută a cortizonului inactiv în cortizol activ de tip hidroxihidrosteroid 111) datorită nivelului ridicat de cortizol activ de tip hidroxihidro-11; şi (2) efect supresor mai slab al insulinei datorită afinităţii mai scăzute a receptorului de insulină. Excesul de lipoliză din depozitele viscerale hrăneşte direct FFA în ficat, contribuind astfel la acumularea de lipide hepatice (steatoză), rezistenţa la insulină şi creşterea gluconeogenezei hepatice, care creşte nivelul de glucoză a jeun. Metformina, o terapie de primă linie pentru DZ de tip 2, este deosebit de eficientă în inversarea acestor efecte hepatice ale rezistenţei la insulină.

S-a postulat că depunerea locală a excesului de lipide atât în ficat, cât şi în muşchi blochează semnalizarea receptorului de insulină (fosforilarea substratului receptorului de insulină-1 [IRS-1]) datorită activării susţinute a formei teta a proteinei kinazei C, un efect care apare secundar creşterii conţinutului de diacilglicerol intracelular (DAG) induse de lipide. Ratele mai mici de oxidare a grăsimilor mitocondriale, care apar odată cu îmbătrânirea, pot contribui, de asemenea, la excesul de depozite de lipide şi la rezistenţa la insulină, o observaţie care poate ajuta la explicarea prevalenţei crescute a DZ de tip 2 odată cu vârsta. Eliberarea de factori din ţesutul adipos visceral în plus faţă de FFA determină, de asemenea, rezistenţa la insulină, inclusiv (1) secreţia dereglată a proteinelor specifice grăsimilor (adipokine), cum ar fi adiponectina, un hormon sensibilizant la insulină şi leptina, un hormon antidiabetogen care acţionează central pentru a controla saţietatea şi creşte sensibilitatea la insulină; şi (2) producţia crescută de citokine inflamatorii derivate din adipos. De exemplu, secreţia factorului de necroză tumorală (TNF) de la macrofage atrase în ţesutul adipos de către alţi produşi secretori de adipocite (de exemplu, proteina chemoatractantă de macrofage-1 [MCP-1]) se crede că blochează receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR6), un factor de transcripţie adipos care creşte sensibilitatea la insulină prin modificarea eliberării secretului de adipokină şi modificarea adipokinei. Glitzazonele, agoniştii PPAR6 utilizaţi pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, ajută la restabilirea sensibilităţii la insulină prin contracararea acestor efecte. În muşchiul scheletic, scăderea translocaţiei GLUT-4 stimulată de insulină după o masă afectează eliminarea/transportul glucozei stimulate de insulină, determinând hiperglicemie postprandială. Hiperglicemia poate duce, de asemenea, la creşterea fluxului prin căile metabolice ale glucozei, altfel minore, care au ca rezultat produse asociate cu rezistenţa la insulină (de exemplu, hexozamine). Hiperinsulinemia poate contribui în sine la rezistenţa la insulină prin scăderea nivelurilor receptorilor de insulină şi desensibilizarea căilor din aval.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt caracteristicile cheie ale DM de tip 1 şi DM de tip 2?

Care este rolul eredităţii faţă de mediu în fiecare dintre cele două

tipuri majore de diabet zaharat?

Care sunt două mecanisme posibile de rezistenţă la insulină în DZ de tip 2?

Care este rolul obezităţii în DZ de tip 2?

Patologie şi patogeneză

Indiferent de origine, toate tipurile de diabet rezultă dintr-o deficienţă relativă a acţiunii insulinei. În plus, nivelurile de glucagon pot fi inadecvat de ridicate. Acest raport ridicat glucagon-insulină creează o stare similară cu cea observată în post şi are ca rezultat un mediu de superpost care este inadecvat pentru menţinerea homeostaziei normale a combustibilului (vezi Tabelul 18-2 şi Figura 18-6).

Dereglările metabolice rezultate depind de gradul de pierdere a acţiunii insulinei. Ţesutul adipos este cel mai sensibil la acţiunea insulinei. Prin urmare, activitatea scăzută a insulinei este capabilă să suprima lipoliza excesivă şi să îmbunătăţească depozitarea grăsimilor. Sunt necesare niveluri mai mari de insulină pentru a se opune efectelor glucagonului asupra ficatului şi pentru a bloca producţia hepatică de glucoză. La indivizii normali, nivelurile bazale ale activităţii insulinei sunt capabile să medieze ambele răspunsuri. Ficatul în special răspunde excelent la modificările secreţiei pancreatice de insulină datorită sensibilităţii sale ridicate şi expunerii la niveluri ridicate de insulină în circulaţia portală. Cu toate acestea, capacitatea muşchilor scheletici de a răspunde la o încărcătură de glucoză cu absorbţia de glucoză mediată de insulină necesită secreţia stimulată de insulină suplimentară din pancreas.

Deficienţele uşoare ale acţiunii insulinei se manifestă, prin urmare, frecvent printr-o incapacitate a muşchiului scheletic, care este responsabil pentru 85% din clearance-ul postprandial al glucozei, de a elimina încărcăturile de glucoză. Din punct de vedere clinic, aceasta duce la hiperglicemie postprandială (vezi Figura 18-8). Astfel de indivizi, cel mai frecvent diabetici de tip 2 cu secreţie reziduală de insulină, dar rezistenţă crescută la insulină, vor avea rezultate anormale ale testelor orale de toleranţă la glucoză şi/sau niveluri ridicate de glucoză (postprandială) fără repaus alimentar. Cu toate acestea, nivelurile de glucoză a jeun rămân normale, deoarece este prezentă o acţiune suficientă a insulinei pentru a contrabalansa producţia hepatică de glucoză mediată de glucagon care le menţine. Când apare o pierdere suplimentară a acţiunii insulinei, efectele glucagonului asupra ficatului nu sunt suficient contrabalansate. Prin urmare, indivizii au atât hiperglicemie postprandială, cât şi hiperglicemie a jeun (vezi Figura 18-8). Interesant, ţesutul scheletic rămâne sensibil la insulină la unii indivizi prediabetici care pot prezenta în schimb creşteri izolate ale debitului hepatic de glucoză şi ale nivelurilor de glucoză a jeun. Datorită importanţei debitului excesiv de glucoză hepatică în patogeneza DZ de tip 2 (condusă de rezistenţa la insulină şi niveluri inadecvat de ridicate de glucagon),

metformina, un medicament care vizează în mod specific producţia hepatică de glucoză, este utilizat ca tratament de primă linie la aceşti indivizi.

Deşi diabeticii de tip 2 au de obicei un anumit grad de acţiune reziduală a insulinei endogene, diabeticii de tip 1 nu au niciuna. Prin urmare, diabeticii de tip 1 netrataţi sau trataţi inadecvat manifestă cele mai severe semne de deficit de insulină. Pe lângă hiperglicemia postprandială şi postprandială, ei dezvoltă şi cetoză, deoarece o lipsă marcată sau o deficienţă absolută de insulină permite lipoliza maximă a depozitelor de grăsime pentru a furniza substraturi pentru stimularea fără opoziţie cu glucagon a cetogenezei în ficat.

Acizii graşi eliberaţi din creşterea lipolizei, pe lângă faptul că sunt metabolizaţi de ficat în corpi cetonici, pot fi, de asemenea, reesterificaţi şi ambalaţi în VLDL. În plus, deficienţa de insulină determină o scădere a lipoprotein lipazei, enzima responsabilă de hidroliza trigliceridelor VLDL în pregătirea pentru depozitarea acizilor graşi în ţesutul adipos, încetinind astfel clearance-ul VLDL. Prin urmare, atât diabeticii de tip 1, cât şi de tip 2 pot avea hipertrigliceridemie ca urmare atât a creşterii producţiei de VLDL, cât şi a scăderii clearance-ului VLDL.

Deoarece insulina stimulează, de asemenea, absorbţia aminoacizilor şi sinteza proteinelor în muşchi, scăderea acţiunii insulinei în diabet are ca rezultat scăderea sintezei proteinelor musculare. Insulinopenia marcată, cum apare în DZ de tip 1, poate provoca un bilanţ negativ de azot şi pierderi semnificative de proteine. Aminoacizii care nu sunt absorbiţi de muşchi sunt în schimb deviaţi către ficat, unde sunt utilizaţi pentru a alimenta gluconeogeneza.

Atât în DZ de tip 1, cât şi în DZ de tip 2, suprapunerea hormonilor contrareglatori induşi de stres asupra a ceea ce este deja o stare insulinopenică exacerbează manifestările metabolice ale acţiunii deficitare a insulinei. Stresul infecţiei, de exemplu, poate, prin urmare, induce DKA atât la diabetici de tip 1, cât şi la unii diabetici de tip 2.

În plus faţă de tulburările metabolice discutate anterior, diabetul cauzează alte complicaţii cronice, progresive, care sunt responsabile pentru ratele ridicate de morbiditate şi mortalitate asociate cu această boală. Complicaţiile diabetului sunt în mare parte rezultatul bolilor vasculare care afectează atât microvascularizaţia (retinopatie, nefropatie, unele tipuri de neuropatie), cât şi macrovascularizarea (boala coronariană, boala vasculară periferică).

Manifestări clinice

Complicaţii acute

Hiperglicemie - Când nivelurile crescute de glucoză depăşesc pragul renal de reabsorbţie a glucozei (aproximativ 200 mg/dL), rezultă glucozurie. Aceasta determină o diureză osmotică manifestată clinic prin poliurie, inclusiv nicturie. Rezultă deshidratarea, stimulând setea care duce la polidipsie. O pierdere semnificativă de calorii poate rezulta din glucozurie, deoarece pierderile urinare de glucoză pot depăşi

75 g/zi (75 gx 4 kcal/g = 300 kcal/zi). Polifagia însoțește și hiperglicemia necontrolată. Cele trei „poli" ale diabetului zaharat – poliurie, polidipsie și polifagie – sunt simptome frecvente atât la pacienții de tip 1, cât și la pacienții simptomatici de tip 2. Pierderea în greutate poate apărea și ca rezultat atât al deshidratării, cât și al pierderii de calorii în urină. Pierderea severă în greutate este cel mai probabil să apară la pacienții cu insulinopenie severă (DM de tip 1) și se datorează atât pierderii calorice, cât și pierderii musculare. Catabolismul proteic crescut contribuie, de asemenea, la insuficiența creșterii observată la copiii cu DZ de tip 1.

Nivelurile crescute de glucoză cresc osmolalitatea plasmatică:

Osmolalitate (niOsm/L) = 2 [Na*(mEq/L) + K+(mEq/L)]

Glucoză (mg/dL) BUN (mg/dL) + 18 + O

Modificările conținutului de apă al cristalinului ochiului ca răspuns la modificările osmolalității pot cauza vedere înceţoşată.

La femei, glucozuria poate duce la o incidență crescută a vulvovaginitei candida. În unele cazuri, acesta poate fi singurul simptom prezent. La bărbații necircumcisi, poate apărea balanita candidoză (o infecție similară a glandului penisului).

Cetoacidoza diabetică — O pierdere profundă a activității insulinei duce nu numai la creșterea nivelului de glucoză seric din cauza creșterii producției hepatice de glucoză și a scăderii absorbției de glucoză de către țesuturile sensibile la insulină, ci și la cetogeneză. În absența insulinei, lipoliza este stimulată, furnizând acizi grași care sunt transformați preferabil în corpi cetonici în ficat prin acțiunea neopozitivă a glucagonului. De obicei, hiperglicemia profundă și cetoza (DKA) apar la diabeticii de tip 1, indivizi cărora le lipsește insulină endogenă. Cu toate acestea, DKA poate apărea și la persoanele cu DM de tip 2, în special în timpul infecțiilor, traumatismelor severe sau altor cauze de stres care cresc nivelurile de hormoni contrareglatori, producând astfel o stare de inhibare profundă a acțiunii insulinei. Interesant este că cea mai nouă clasă de agenți farmacologici aprobați pentru DM de tip 2 (inhibitori de sodiu-glucoză cotransporter-2 [SGLT2i]), care scad glicemia într-o manieră independentă de insulină prin inhibarea reabsorbției renale a glucozei, sunt asociate cu un risc crescut de DKA. Acest risc crescut poate fi atribuit nivelurilor mai scăzute de insulină necesare pentru menținerea euglicemiei, care poate fi insuficientă pentru a suprima cetogeneza.

Hiperglicemia severă cu niveluri de glucoză care ating o medie de 500 mg/dL poate apărea dacă compensarea diurezei osmotice asociate cu hiperglicemia eșuează. Inițial, când nivelurile crescute de glucoză determină o creștere a osmolalității, o deplasare a apei din spațiul intracelular în spațiul extracelular și aportul crescut de apă stimulat de sete ajută la menținerea volumului intravascular. Dacă poliuria continuă și aceste mecanisme compensatorii nu pot ține pasul cu pierderile de lichide - în special scăderea aportului ca urmare a greației și a pierderilor crescute rezultate din vărsăturile care însoțesc cetoacidoza - epuizarea volumului intravascular duce la scăderea fluxului sanguin renal. Prin urmare,

capacitatea rinichilor de a excreta glucoza este redusă. Hipovolemia stimulează, de asemenea, hormonii contrareglatori. Prin urmare, nivelurile de glucoză cresc acut datorită producţiei crescute de glucoză stimulată de aceşti hormoni şi clearance-ului scăzut de către rinichi, o sursă importantă de clearance-ul glucozei în absenţa absorbţiei de glucoză mediată de insulină.

În CAD, coma apare la o minoritate de pacienţi (10%), hiperosmolalitatea (nu acidoza) fiind cauzatoare. Deshidratarea celulară profundă apare ca răspuns la creşterea marcată a osmolalităţii plasmatice. O pierdere severă de lichid intracelular în creier duce la comă. Coma apare atunci când osmolalitatea efectivă a plasmei atinge 330 mOsm/L (normal: 280-295 mOsm/L). Deoarece ureea este liber difuzabilă prin membranele celulare, azotul ureic din sânge nu este utilizat pentru a calcula osmolalitatea plasmatică efectivă:

Osmolalitate efectivă = 2[Na+(mEq/L) + K+(mEq/L)]

Glucoză (mEq/L)
+' 18

Creşterea cetogenezei cauzată de o lipsă severă a acţiunii insulinei are ca rezultat creşterea nivelului seric de cetone şi cetonurie. De asemenea, se crede că insulinopenia scade capacitatea ţesuturilor de a utiliza cetonele, contribuind astfel la menţinerea cetozei. Acetoacetatul şi P-hidroxibutiratul, corpii cetonici principali produşi de ficat, sunt acizi organici şi, prin urmare, provoacă acidoză metabolică, scăzând pH-ul sângelui şi bicarbonatul seric (Figura 18-9). Respiraţia este stimulată, ceea ce compensează parţial acidoza metabolică prin reducerea PCO2. Prezenţa unor anioni cetoacizi nemăsuraţi în DKA determină un decalaj anionic crescut (diferenţa calculată între cationi şi anioni măsuraţi), care în circumstanţe normale este în primul rând rezultatul negativ.

proteine încărcate, cum ar fi albumina:

Acetoacetat

FIGURA 18-9 Interconversia corpilor cetonici. Cantităţile relative ale celor doi corpi cetonici majori depind de starea redox a hepatocitelor. Acetona este un produs minor. Reacţia cu nitroprussiat, utilizată pentru testele clinice, detectează numai compuşi cu fragmente cetonice (notate cu albastru).

Gap anionic (mEq/L) = (Na+ + K+) - (CL + HCO;)

Când nivelul pH-ului este mai mic de 7,20, apar respiraţii profunde şi rapide caracteristice (respiraţia Kussmaul). Deşi acetona este un produs minor al cetogenezei (vezi Figura 18-9), mirosul său fructat poate fi detectat pe respiraţie în timpul DKA. Trebuie remarcat faptul că cetoza DKA este mult mai severă decât cea care apare în mod corespunzător cu înfometarea,

deoarece în acest din urmă caz, acţiunea insulinei reziduale poate preveni lipoliza excesivă şi cetogeneza hepatică, permiţând în acelaşi timp utilizarea cetonei periferice.

Na+ se pierde în plus faţă de apă în timpul diurezei osmotice care însoţeşte DKA. Prin urmare, Na+ total din corp este epuizat. Nivelurile serice de Na+ sunt de obicei scăzute datorită activităţii osmotice a glucozei crescute, care atrage apa în spaţiul extracelular şi, în acest fel, scade concentraţia de Na+ (Na+ seric scade cu aproximativ 1,6 mmol/L pentru fiecare creştere de 100 mg/dL a glucozei).

Rezervele totale de K+ din organism sunt, de asemenea, epuizate prin diureză şi vărsături. Cu toate acestea, acidoza, insulinopenia şi nivelurile crescute de glucoză determină o deplasare a K+ din celule, menţinând astfel nivelurile serice normale sau chiar crescute de K+ până când acidoza şi hiperglicemia sunt corectate. Odată cu administrarea de insulină şi corectarea acidozei, K+ seric scade pe măsură ce K+ se deplasează înapoi în celule. Fără tratament, K+ poate scădea la niveluri periculos de scăzute, ceea ce duce la aritmii cardiace potenţial letale. Prin urmare, suplimentarea cu K+ este administrată în mod obişnuit în tratamentul DKA. În mod similar, epuizarea fosfatului însoţeşte DKA, deşi acidoza şi insulinopenia pot determina ca nivelurile serice de fosfor să fie normale înainte de tratament. Înlocuirea fosfatului se asigură numai în cazuri de epuizare extremă având în vedere riscurile administrării de fosfat. (Fosfatul intravenos se poate complexa cu Ca2+, rezultând hipocalcemie şi depunerea de fosfat de Ca2+ în ţesuturile moi.)

Hipertrigliceridemia marcată poate însoți, de asemenea, CAD din cauza producţiei crescute şi a clearance-ului scăzut de VLDL care apare în stările de insulindeficiente. Creşterea producţiei este rezultatul (1) al fluxului hepatic crescut de acizi graşi, care, în plus faţă de alimentarea cetogenezei, pot fi reambalaţi şi secretaţi ca VLDL; (2) creşterea producţiei hepatice de VLDL datorită pierderii efectelor inhibitoare ale insulinei asupra proteinelor necesare pentru asamblarea VLDL (apoB şi proteina de transfer de trigliceride microzomale [MTP]); şi (3) clearance-ul scăzut din cauza scăderii activităţii lipoprotein lipazei. Deşi nivelurile serice de Na+ pot fi scăzute datorită efectelor osmotice ale glucozei, hipertrigliceridemia poate interfera cu unele proceduri comune utilizate pentru măsurarea Na+ seric. Aceasta determină pseudohiponatremie (adică valori fals scăzute ale Na+ seric, din cauza supraestimării volumului seric real).

Greaţa şi vărsăturile însoţesc adesea DKA, contribuind la deshidratarea în continuare. Durerea abdominală, prezentă la 30% dintre pacienţi, poate fi cauzată de stază şi distensie gastrică. Amilaza este frecvent crescută (90% din cazuri), în parte din cauza creşterii amilazei salivare, dar de obicei nu este asociată cu simptome de pancreatită. Leucocitoza este frecvent prezentă, dar nu indică neapărat prezenţa infecţiei. Cu toate acestea, deoarece infecţiile pot precipita CAD în DM de tip 1 şi DM de tip 2, trebuie căutate şi alte manifestări ale infecţiei, cum ar fi febra, care nu pot fi atribuite DKA.

CAD se tratează prin înlocuirea apei şi electroliţilor (Na+ şi K+) şi administrarea de insulină. Ambele modalităţi de tratament sunt de mare importanţă, după cum reiese din punct de vedere istoric scăderea marcată a mortalităţii prin CAD odată cu apariţia terapiei cu insulină

(de la 100% la 50%) şi scăderea semnificativă în continuare (de la 50% la 20%) când a fost recunoscută şi instituită importanţa hidratării. Odată cu înlocuirea lichidelor şi electroliţilor, perfuzia renală este crescută, restabilind clearance-ul renal al glicemiei crescute, iar producţia de hormoni contrareglatori este scăzută, scăzând astfel producţia hepatică de glucoză. Administrarea de insulină corectează şi hiperglicemia prin restabilirea absorbţiei de glucoză sensibilă la insulină şi inhibarea producţiei hepatice de glucoză. Rehidratarea este o componentă critică a tratamentului hiperosmolalităţii. Dacă insulina este administrată în absenţa înlocuirii lichidelor şi electroliţilor, apa se va muta din spaţiul extracelular înapoi în celule cu corectarea hiperglicemiei, ducând la colapsul vascular. Administrarea de insulină este, de asemenea, necesară pentru a inhiba lipoliza ulterioară, eliminând astfel substraturile pentru cetogeneză şi pentru a inhiba cetogeneza hepatică, corectând astfel cetoacidoza.

În timpul tratamentului DKA, cetonele serice măsurate pot creşte trecător în loc să arate o scădere constantă. Acesta este un artefact atribuit limitărilor testului de nitroprusiat care este adesea folosit la patul pentru a măsura cetonele atât în ser, cât şi în urină. Nitroprusiatul detectează numai acetoacetat şi nu p-hidroxibutirat. În timpul DKA netratată, oxidarea accelerată a acizilor graşi generează cantităţi mari de nicotinamidă adenin dinucleotidă (formă redusă) în ficat, ceea ce favorizează formarea p-hidroxibutiratului faţă de acetoacetat (vezi Figura 18-9). Cu tratamentul cu insulină, oxidarea acizilor graşi scade, iar potenţialul redox al ficatului se schimbă înapoi în favoarea formării acetoacetatului. Prin urmare, deşi cantitatea absolută de producţie hepatică de corp cetonic scade odată cu tratamentul cu DKA, cantitatea relativă de producţie de acetoacetat creşte, ceea ce duce la o creştere tranzitorie a cetonelor serice măsurate atunci când se utilizează testarea cu nitroprusiat.

Comă hiperosmolară — Stările hiperosmolare severe în absenţa cetozei pot apărea în DZ de tip 2. Aceste episoade sunt frecvent precipitate de scăderea aportului de lichide, cum poate apărea în timpul unei boli intercurente sau la pacienţii mai în vârstă, debilitaţi, care nu au acces suficient la apă şi au funcţie renală anormală, împiedicând astfel eliminarea încărcăturilor excesive de glucoză. Mecanismele care stau la baza dezvoltării hiperosmolalităţii şi a comei hiperosmolare sunt aceleaşi ca în DKA. Cu toate acestea, deoarece sunt necesare doar niveluri minime de activitate a insulinei pentru a suprima lipoliza, aceşti indivizi au suficientă insulină pentru a preveni cetogeneza care rezultă din fluxul crescut de acizi graşi. Din cauza absenţei cetoacidozei şi a simptomelor acesteia, pacienţii se prezintă adesea mai târziu şi, prin urmare, au hiperglicemie şi deshidratare mai profunde; Nivelurile de glucoză variază adesea de la 800 mg/dL până la 2400 mg/dL. Prin urmare, osmolalitatea efectivă depăşeşte 330 mOsm/L mai frecvent la aceşti pacienţi decât la cei care se prezintă cu DKA, rezultând o incidenţă mai mare a comei.

Deşi cetoza este absentă, poate fi prezentă o cetonurie uşoară dacă pacientul nu a mâncat. Pierderile de K+ sunt mai puţin severe decât în CAD. Tratamentul este similar cu cel al DKA. Mortalitatea este de 10 ori mai mare decât în CAD, deoarece cei cu diabet zaharat de tip 2

care dezvoltă stări hiperosmolare noncetotice sunt mai în vârstă şi au adesea alte boli grave precipitante sau complicante. De exemplu, infarctul miocardic poate precipita stări hiperosmolare sau poate rezulta din modificări ale fluxului sanguin vascular sau alţi factori de stres care însoțesc deshidratarea severă.

Hipoglicemia - Hipoglicemia, un factor critic care limitează realizarea unui control strict al glicemiei, este o complicație a tratamentului cu insulină atât în DZ de tip 1, cât și în DZ de tip 2 și poate apărea și cu medicamente hipoglicemiante orale care stimulează secreția de insulină independentă de glucoză (de exemplu, sulfoniluree). Hipoglicemia apare adesea în timpul efortului sau în timpul postului, stări caracterizate în mod normal prin creșteri ușoare ale hormonilor contrareglatori și niveluri scăzute de insulină. În circumstanțe normale, nivelurile scăzute de insulină în aceste condiții permit mobilizarea mediată de hormoni de contrareglare a substraturilor combustibile, creșterea producției hepatice de glucoză și inhibarea eliminării glucozei în țesuturile sensibile la insulină. În plus, scăderea secreției de insulină de către celula 0 pancreatică ca răspuns la nivelurile scăzute de glucoză este un stimul important pentru creșterea secreției de glucagon. Toate aceste răspunsuri ar restabili în mod normal nivelurile de glucoză din sânge. Cu toate acestea, la pacienții diabetici, toate aceste răspunsuri eșuează atunci când insulina este menținută la niveluri excesive (față de glucoza plasmatică) din cauza dozării excesive de insulină exogenă sau stimulării insulinei independente de glucoză endogene. Când mecanismele de contrareglare eșuează, simptomele neurogenice inițiale ale hipoglicemiei apar ca urmare a descărcării simpatoadrenale mediate de sistemul nervos central (SNC). Această descărcare simpatoadrenală are ca rezultat răspunsuri atât adrenergice (tremurături, palpitații, anxietate) cât și colinergice (transpirație, foame), care încurajează comportamentul de căutare a carbohidraților (Tabelul 18-5). Cu toate acestea, pe măsură ce glucoza scade și mai mult, simptomele neuroglicopenice apar și din efectele directe ale hipoglicemiei asupra funcției SNC (confuzie, comă). Un set caracteristic de simptome (transpirații nocturne, coșmaruri, dureri de cap matinale) însoțesc și episoadele hipoglicemice care apar în timpul somnului (hipoglicemie nocturnă).

TABELUL 18—5 Simptome de hipoglicemie.

Autonomie

Palpitații/tahicardie

Neuroglicopenic

Asociat cu hipoglicemie nocturnă

Episoadele recente, recurente de hipoglicemie reduc răspunsul epinefrinei suprarenale la hipoglicemia ulterioară şi provoacă neconştientizarea hipoglicemiei prin reducerea răspunsului simpatoadrenal şi a simptomelor neurogenice asociate prin mecanisme necunoscute. Această insuficienţă autonomă indusă de hipoglicemie, care este diferită de neuropatia autonomă diabetică, a fost descrisă la 20% dintre diabeticii de tip 1 (în special la cei care se confruntă cu mai mult de un episod sever pe an). Poate fi inversată prin evitarea hipoglicemiei, dar este exacerbată de exerciţii şi somn, ambele putând scădea în mod similar răspunsul simpatoadrenal la un anumit nivel de hipoglicemie.

Tratamentul acut al hipoglicemiei la persoanele diabetice constă în administrarea orală rapidă de glucoză la apariţia simptomelor de avertizare sau administrarea intramusculară de glucagon exogen de către o altă persoană atunci când simptomele neuroglicopenice împiedică autotratamentul oral cu glucoză. Hiperglicemia de rebound poate apărea după hipoglicemie din cauza acţiunilor hormonilor contrareglatori (fenomenul Somogyi), efect care poate fi agravat de administrarea excesivă de glucoză.

Complicaţii cronice

De-a lungul timpului, diabetul duce la leziuni şi disfuncţii în mai multe sisteme de organe (Tabelul 18-6). Boala vasculară este o cauză majoră a majorităţii sechelelor acestei boli. Atât bolile microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie), care sunt specifice diabetului zaharat, cât şi bolile macrovasculare (boala coronariană, boala vasculară periferică), care apare cu frecvenţă crescută în diabet, contribuie la ratele ridicate de morbiditate şi mortalitate asociate acestei boli. Neuropatia provoacă, de asemenea, o morbiditate crescută, în special în virtutea rolului său în patogeneza ulcerului piciorului.

TABELUL 18—6 Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat.

Boala microvasculară

Nefropatie

neuropatie

Neuropatie simetrică distală senzoriomotorie

Neuropatie autonomă

Neuropatii focale şi multifocale

Vascular

N on va scu 1 ar (e ntra p ment)

Boala macrovasculară

Boala coronariană

Boala cerebrală

Boala vasculară periferică

Complicaţii asociate

Ulcere ale picioarelor

Infecţii

Fracturi ale scheletului

Deşi atât DZ de tip 1, cât şi DZ de tip 2 sunt asociate cu spectrul complet de complicaţii diabetice, incidenţa variază în funcţie de fiecare tip şi de tratament. Boala macrovasculară este cauza majoră de deces în DZ de tip 2. Odată cu apariţia strategiilor intensive de control al glucozei şi utilizarea inhibitorilor sistemului reniangiotensinei, insuficienţa renală secundară nefropatiei nu mai este cea mai frecventă cauză de deces la persoanele cu DZ de tip 1, care acum, cu longevitate crescută, suferă din ce în ce mai mult de complicaţii macrovasculare. Deşi orbirea poate apărea în ambele tipuri, modificările proliferative ale vaselor retiniene (retinopatie proliferativă) sunt o cauză majoră a orbirii în DZ de tip 1, în timp ce edemul macular este cea mai importantă cauză în DZ de tip 2. Neuropatia autonomă, una dintre manifestările neuropatiei diabetice,

apare mai frecvent în DZ de tip 1 (40%).

Rolul controlului glicemic în prevenirea complicaţiilor — O schimbare de paradigmă în tratamentul diabetului a avut loc în 1993, odată cu publicarea rezultatelor Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), primul studiu major care a examinat efectele încercării de normalizare a glucozei (control strict sau intensiv al diabetului) asupra incidenţei complicaţiilor. În acest studiu asupra persoanelor cu DZ de tip 1, tratamentul intensiv (faţă de cel convenţional) a redus complicaţiile microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) cu 60%. Un studiu ulterior în DZ de tip 2 (The United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS]) a demonstrat o scădere cu 25% a complicaţiilor microvasculare (retinopatie, nefropatie) cu un control glicemic îmbunătăţit. În schimb, rolul controlului glicemic în prevenirea bolilor macrovasculare, cauza majoră de deces în DZ de tip 2, este mai puţin clar. Odată cu publicarea în 2008 a trei studii clinice majore care demonstrează fie nicio îmbunătăţire sau chiar o creştere (trialul ACCORD) a mortalităţii şi a complicaţiilor macrovasculare cu tratament intensiv în DZ de tip 2, discuţiile cu privire la obiectivele terapeutice cele mai potrivite (de exemplu, gradul de normalizare a glucozei) şi modalităţile (de exemplu, terapie care minimizează riscul de hipoglicemie de tip/sau greutate) continuă.

În timp ce importanţa controlului glicemic în influenţarea apariţiei complicaţiilor microvasculare este de necontestat, factorii genetici joacă în mod clar un rol. De exemplu, dovezile dintr-o varietate de studii sugerează că aproximativ 40% dintre diabeticii de tip 1

sunt deosebit de susceptibili la dezvoltarea complicaţiilor microvasculare severe. Această observaţie sugerează că nu toţi indivizii cu DZ de tip 1 obţin aceleaşi beneficii în urma regimurilor intensive de control, care sunt atât incomode, cât şi asociate cu un risc crescut de hipoglicemie. Identificarea factorilor genetici asociaţi cu riscul de boli microvasculare este subiectul investigaţiilor în curs, care au identificat deja numeroase gene candidate care codifică matricea extracelulară, factorii de transcripţie, semnalizarea factorului de creştere şi/sau eritropoietina.

Complicaţii microvasculare - În concordanţă cu dovezile clinice care definesc rolul critic al hiperglicemiei în bolile microvasculare, datele indică faptul că nivelurile intracelulare ridicate de glucoză în celulele care nu pot regla în jos intrarea glucozei (endoteliul, glomerulii şi celulele nervoase) au ca rezultat leziuni microvasculare prin patru căi distincte specifice diabetului, care au fost descoperite secvenţial: calea poliolului (Figura 10); (2) formarea crescută de produs final de glicaţie avansată (AGE); (3) activarea proteinei kinazei C (PKC); şi (4) flux crescut al căii hexozaminei. Informaţii mai recente sugerează că fluxul crescut prin aceste patru căi este indus de un factor comun: supraproducţia de specii reactive de oxigen derivate din mitocondrie generate de un flux crescut de glucoză prin ciclul acidului tricarboxilic (TCA) (vezi Figura 18-10). Rezultatul final al acestor modificări în microvasculatura este o creştere a acumulării de proteine în pereţii vaselor, disfuncţia celulelor endoteliale, pierderea celulelor endoteliale şi, în cele din urmă, ocluzia.

FIGURA 18-10 Mecanisme de afectare microvasculară iniţiată de hiperglicemie intracelulară. Se crede că supraproducţia de specii reactive de oxigen (ROS) ca răspuns la un nivel ridicat de glucoză inhibă gliceraldehida-3-fosfat dehidrogenaza (GAPDH), crescând astfel concentraţia metaboliţilor glicolitici din amonte care sunt derivaţi în căi alternative. Printre acestea se numără (1) conversia glucozei în sorbitol, care epuizează NADPH, prevenind astfel regenerarea captatorilor de ROS; (2) conversia fructozei-6-fosfatului în uridin difosfat-N-acetilglucozamină (UDP-GLcNAc), ceea ce duce la modificări ale proteinei care modifică expresia genelor; (3) metabolismul gliceraldehidei-3 pentru a forma diacilglicerol (DAG), care, la rândul său, activează protein kinaza C (PKC), având ca rezultat alterarea hemodinamicii vasculare; şi (4) formarea carbonililor prin mecanisme multiple, inclusiv oxidarea gliceraldehidei-3 fosfat pentru a forma metilglioxal, care reacţionează ireversibil cu proteinele pentru a forma produse disfuncţionale (produşi finali glicozilaţi avansati [AGEs]) care provoacă modificări vasculare intracelulare şi extracelulare. (Redesenat, cu permisiune, din Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology, ed. a 11-a. Copyright © 2008 Elsevier.)

Calea poliolului a fost studiată pe larg în celulele nervoase diabetice şi este prezentă şi în celulele endoteliale (vezi Figura 18-10). Multe celule conţin aldozo reductază, o enzimă care

transformă aldehidele toxice în alcoolii respectivi (calea poliolilor). În timp ce aldoza reductază are o afinitate scăzută pentru glucoză, în condiţii de hiperglicemie intercelulară, această cale poate reprezenta până la o treime din fluxul de glucoză, transformând glucoza în sorbitol. În timp ce excesul de sorbitol se credea iniţial că provoacă daune osmotice, datele mai recente sugerează în schimb că adevăratul vinovat este consumul de nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADPH) în timpul reducerii glucozei. Deoarece NADPH este necesar pentru a regenera glutationul redus (GSH), un tiol care detoxifică speciile reactive de oxigen, consumul de NADPH previne eliminarea radicalilor liberi dăunători. În timp ce deteriorarea mediată de calea poliolului pare a fi o caracteristică proeminentă în celulele nervoase, rolul său în sistemul vascular este mai puţin clar.

Formarea de proteine glicate ireversibil numite produse finale de glicozilare avansată (AGE) cauzează, de asemenea, leziuni microvasculare în diabet (vezi Figura 18-10). Atunci când este prezentă în concentraţii mari, glucoza poate reacţiona reversibil şi neenzimatic cu grupările amino proteine pentru a forma un intermediar instabil, o bază Schiff, care apoi suferă o rearanjare internă pentru a forma o proteină glicata mai stabilă, cunoscută şi ca produs de glicozilare timpurie (produsul Amadori) (Figura 18-11). O astfel de reacţie explică formarea HbA glicata, cunoscută şi sub numele de HbA1c. La diabetici, glucoza crescută duce la glicaţia crescută a HbA în celulele roşii din sânge. Deoarece globulele roşii circulă timp de 90 de zile, măsurarea HbA1c la pacienţii diabetici serveşte ca indice de control glicemic în lunile precedente. Produşii de glicozilare timpurii pot suferi o serie suplimentară de reacţii chimice şi rearanjamente, implicând adesea formarea intermediarilor carbonil reactivi, ducând la formarea ireversibilă a AGE. Formarea dicarbonilului din auto-oxidarea directă a glucozei contribuie, de asemenea, la formarea AGE (vezi Figura 18-11). AGE dăunează microvasculaturii prin trei căi majore: (1) formarea intracelulară de AGE din proteinele implicate în transcripţie modifică expresia genei endoteliale; (2) reticularea ireversibilă a aductilor AGE formaţi din proteinele matricei are ca rezultat îngroşarea şi rigiditatea vasculară; şi (3) legarea aductilor AGE extracelulari la receptorii AGE (RAGE) de pe macrofage şi endoteliul stimulează cascadele inflamatorii reglate de NF-KB şi disfuncţia vasculară rezultată.

Dicarbonili reactivi

/— Proteine

FIGURA 18-11 Formarea produselor finale de glicozilare avansată (AGE) are loc prin mai multe căi. Formarea reversibilă a proteinelor glicate (produse Amadori), precum hemoglobina Aic, printr-o serie complexă de reacţii chimice, sau oxidarea directă a

glucozei şi a metaboliţilor săi (de exemplu, gliceraldehidă-3 fosfat, G3P), are ca rezultat producerea de dicarbonili reactivi. Aceste fragmente reacţionează ireversibil cu proteinele pentru a forma AGE.

Hiperglicemia endotelială intracelulară stimulează glicoliza şi, cu aceasta, o creştere a sintezei de novo a diacilglicerolului (DAG) din intermediarul glicolitic, gliceraldehida-3-fosfat (vezi Figura 18-10). DAG, la rândul său, activează mai multe izoforme ale proteinei kinazei C (PKC) care sunt prezente în aceste celule. Această activare inadecvată a PKC modifică fluxul sanguin, modifică permeabilitatea endotelială, în parte prin efectele asupra căilor de oxid nitric şi, de asemenea, contribuie la îngroşarea matricei extracelulare.

În sfârşit, şuntarea crescută a glucozei prin calea hexozaminei prin devierea intermediarului glicolitic, fructoză-6-fosfat, este, de asemenea, postulată că joacă un rol în boala microvasculară (vezi Figura 18-10). Calea hexozaminei contribuie la rezistenţa la insulină, producând substraturi care, atunci când sunt legate covalent de factorii de transcripţie, stimulează expresia proteinelor, cum ar fi factorul de creştere transformant şi inhibitorul activator al plasminogenului, care sporesc afectarea microvasculară.

Dovezile sugerează că toate cele patru căi pot fi de fapt legate de un element mecanicist comun: stresul oxidativ indus de hiperglicemie. În special, creşterea donatorilor de electroni care rezultă din şuntarea glucozei prin ciclul TCA creşte potenţialul membranei mitocondriale prin pomparea proteinelor prin membrana interioară mitocondrială. Acest potenţial crescut prelungeşte timpul de înjumătăţire al enzimelor generatoare de superoxid, crescând astfel conversia O2 în O2-. Aceste specii reactive de oxigen crescute duc la inhibarea enzimei glicolitice, gliceraldehida-3-fosfat dehidrogenazei (GADPH) şi o creştere rezultată a metaboliţilor din amonte care pot fi acum deviaţi în mod preferenţial în cele patru căi mecaniciste (vezi Figura 18-10).

Retinopatia—Diabetul este o cauză principală de orbire în ţările dezvoltate (comparativ cu cataracta netratată în ţările în curs de dezvoltare). Retinopatia diabetică este prezentă la o treime dintre toţi diabeticii, crescând în frecvenţă odată cu durata bolii (risc pe viaţă de 90% pentru diabeticii de tip 1 vs. 60% pentru diabeticii de tip 2) şi aparând în două stadii distincte: neproliferativă şi proliferativă.

Retinopatia neproliferativă apare frecvent atât în DZ de tip 1, cât şi în DZ de tip 2 şi este deja prezentă la momentul diagnosticului la mai mult de 20% dintre indivizii cu DZ de tip 2. Microanevrismele capilarelor retiniene, care apar ca puncte roşii minuscule, sunt cel mai timpuriu semn detectabil clinic al retinopatiei diabetice (retinopatie de fond). Aceste puşi în peretele capilar se datorează unei pierderi de pericite înconjurătoare care susţin pereţii capilarului. Permeabilitatea vasculară este crescută. Grăsimea care s-a scurs din pereţii capilarului excesiv de permeabil apare ca pete galbene strălucitoare cu margini distincte (exsudate dure) formând un inel în jurul zonei de scurgere. Apariţia exsudatelor dure în zona maculei este adesea asociată cu edem macular, care poate apărea în orice stadiu de progresie a retinopatiei şi este cea mai frecventă cauză de orbire în DZ de tip 2, prezentând la 7%

dintre diabetici. Pe măsură ce retinopatia progresează, semnele de ischemie care apar ca retinopatie de fond se agravează (stadiul preproliferativ). Ocluzia capilarelor şi a arteriolelor terminale determină zone de ischemie retiniană care apar ca zone galbene neclare cu margini neclare (pete de vată sau exsudate moi) din cauza acumulării de resturi axonoplasmatice în zonele de infarct. Pot apărea şi hemoragii retiniene, iar venele retiniene dezvoltă dilatare segmentară.

Retinopatia poate progresa la un al doilea stadiu, mai sever, caracterizat prin proliferarea de noi vase (retinopatie proliferativă). Neovascularizarea este mai răspândită în DZ de tip 1 decât în DZ de tip 2 (32% vs. 3%, respectiv) şi este o cauză principală de orbire în DZ de tip 1. Se presupune că ischemia retiniană stimulează eliberarea de factori care favorizează creşterea, cum ar fi factorul de creştere endotelial vascular (VEGF), rezultând în formarea de noi vase. Cu toate acestea, aceste capilare sunt anormale, iar tracţiunea dintre noile reţele fibrovasculare şi vitros poate duce la hemoragie vitroasă sau detaşarea retinei, două cauze potenţiale ale orbirii.

Nefropatie – Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză a bolii renale în stadiu terminal (IRST) la nivel mondial. Deşi BRST apare mai frecvent în DZ de tip 1 decât în DZ de tip 2 (35% faţă de 20% după 20 de ani), DZ de tip 2 reprezintă mai mult de jumătate din populaţia diabetică cu BRST datorită prevalenţei sale mai mari. BRST apare, de asemenea, mai frecvent la nativii americani, afro-americani şi hispanici americani decât la albii non-hispanici cu DM de tip 2 în Statele Unite.

Nefropatia diabetică rezultă în primul rând din funcţia glomerulară dezordonată. Modificările histologice ale glomerulilor nu se pot distinge în DZ de tip 1 şi DZ de tip 2 şi apar într-o anumită măsură la majoritatea indivizilor diabetici. Membranele bazale ale capilarelor glomerulare sunt îngroşate şi pot oblitera vasele; Mezangiul din jurul vaselor glomerulare este crescut din cauza depunerii de material asemănător membranei bazale şi poate pătrunde asupra vaselor glomerulare; iar arterele glomerulare aferente si eferente sunt de asemenea sclerozate. Glomeruloscleroza este de obicei difuză, dar în 50% din cazuri este asociată cu scleroza nodulară. Această componentă nodulară, numită noduli Kimmelstiel-Wilson după investigatorii care au descris prima oară modificările patologice ale rinichilor diabetici, este patognomonică pentru diabet, dar este prezentă la doar 30% dintre pacienţii cu microalbuminurie.

La pacienţii cu DZ de tip 1, modificările glomerulare sunt precedate de o fază de hiperfiltrare rezultată din vasodilataţia atât a arteriolelor glomerulare aferente, cât şi a eferente, efect mediat poate de doi dintre hormonii contrareglatori, glucagonul şi hormonul de creştere, sau de hiperglicemie. Nu este clar dacă această fază precoce de hiperfiltrare apare în DM de tip 2. S-a propus că prezenţa leziunilor aterosclerotice la pacienţii vârstnici cu DZ de tip 2 poate preveni hiperfiltrarea şi, astfel, poate explica incidenţa mai mică a nefropatiei clinice evidente la aceşti indivizi.

La începutul evoluţiei bolii, modificările histologice ale glomerulilor renali sunt însoţite de microalbuminurie, o pierdere urinară de albumină care nu poate fi detectată prin metodele

de rutină ale tijei de analiză a urinei (Figura 18-12). Se crede că albuminuria se datorează scăderii conţinutului de sulfat de heparan al membranei bazale capilare glomerulare îngroşate. Sulfatul de heparan, un proteoglican încărcat negativ, poate inhiba filtrarea altor proteine încărcate negativ, cum ar fi albumina, prin membrana bazală; pierderea acestuia, prin urmare, permite o filtrare crescută a albuminei.

Dacă leziunile glomerulare se agravează, proteinuria creşte şi se dezvoltă nefropatie evidentă (vezi Figura 18-12). Nefropatia diabetică este definită clinic prin prezenţa a peste 300 mg de proteină urinară pe zi, o cantitate care poate fi detectată prin analize de urină de rutină. În nefropatia diabetică (spre deosebire de alte boli renale), proteinuria continuă să crească pe măsură ce funcţia renală scade. Prin urmare, BRST este precedată de proteinurie masivă, cu amplitudine nefrotică (>4 g/zi). Prezenţa hipertensiunii grăbeşte acest proces. Deşi pacienţii cu DZ de tip 2 au adesea deja hipertensiune la momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ de tip 1 de obicei nu dezvoltă hipertensiune decât după debutul nefropatiei. În ambele cazuri, hipertensiunea arterială se agravează pe măsură ce funcţia renală se deteriorează. Prin urmare, controlul hipertensiunii arteriale este esenţial în prevenirea progresiei nefropatiei diabetice.

Retinopatia, un proces agravat şi de prezenţa hipertensiunii arteriale, precede de obicei dezvoltarea nefropatiei. Prin urmare, alte cauze ale proteinuriei ar trebui luate în considerare la persoanele diabetice care prezintă proteinurie în absenţa retinopatiei.

Neuropatie—Neuropatia (vezi Tabelul 18—i) apare la aproximativ 60% dintre pacienţii cu DZ de tip 1 şi tip 2 şi este o cauză majoră de morbiditate. Neuropatia diabetică poate fi împărţită în trei tipuri majore: (1) o polineuropatie distală, în primul rând senzorială, simetrică, care este de departe cea mai frecventă (incidenţă de 50%); (2) o neuropatie autonomă, care apare frecvent la indivizii cu polineuropatie distală (incidenţă >20%); şi (3) neuropatii asimetrice tranzitorii, mult mai puţin frecvente, care implică nervi, rădăcini nervoase sau plexuri specifice.

Polineuropatia distală simetrică - Demielinizarea nervilor periferici, un semn distinctiv al polineuropatiei diabetice, afectează în mod preferenţial nervii distali şi se manifestă de obicei clinic printr-o pierdere simetrică a senzorială la nivelul extremităţilor inferioare distale (distribuţia ciorapii), precedată de amorţeală, furnicături şi parestezii. Aceste simptome, care încep distal şi se mişcă proximal, pot apărea şi la nivelul mâinilor (distribuţia mănuşilor). Caracteristicile patologice ale nervilor somatici periferici afectaţi includ demielinizarea şi pierderea fibrelor nervoase cu regenerare axonală redusă, însoţită de leziuni microvasculare, inclusiv îngroşarea membranelor bazale. Se crede că activarea căii poliolului în celulele nervoase joacă un rol major în inducerea polineuropatiei distale simetrice în diabet. În plus, boala microvasculară care însoţeşte aceste leziuni neuronale poate contribui

şi la afectarea nervilor. Prezenţa anticorpilor la autoantigene la pacienţii cu neuropatie sugerează, de asemenea, o posibilă componentă imunitară a acestei tulburări. În sfârşit, se presupune că defecte în producerea sau livrarea factorilor neurotrofici, cum ar fi factorul de creştere a nervilor (NGF), joacă un rol în patogeneza neuropatiei distale simetrice.

Neuropatia autonomă - Neuropatia autonomă însoţeşte adesea neuropatia periferică simetrică, apare mai frecvent în DZ de tip 1 şi poate

afectează toate aspectele funcţionării autonome, în special cele care implică sistemele cardiovascular, genito-urinar şi GI. Sunt disponibile mai puţine informaţii cu privire la modificările morfologice care apar în nervii autonomi afectaţi, dar asemănările cu modificările nervilor somatici sugerează o patogeneză comună.

Tahicardia fixă, în repaus şi hipotensiunea ortostatică sunt semne de afectare a sistemului nervos autonom cardiovascular care pot fi constatate cu uşurinţă la examenul fizic. Hipotensiunea ortostatică poate fi destul de severă. Disfuncţia erectilă apare la peste 50% dintre bărbaţii diabetici şi se datorează atât factorilor neurogeni (controlul parasimpatic al vasodilataţiei penisului), cât şi vasculari. Disfuncţia sexuală la femeile cu diabet nu a fost bine studiată. Pierderea senzaţiei vezicii urinare şi dificultăţile de golire a vezicii urinare (vezica neurogenă) duc la incontinenţă excesivă şi la un risc crescut de infecţii ale tractului urinar ca urmare a urinei reziduale. Tulburările motorii pot apărea în tot tractul gastro-intestinal, ducând la întârzierea golirii gastrice (gastroparează), constipaţie sau diaree. Anhidroza la nivelul extremităţilor inferioare poate duce la transpiraţie excesivă în partea superioară a corpului ca mijloc de disipare a căldurii, inclusiv transpiraţie crescută ca răspuns la mâncare (transpiraţie gustativă). Neuropatia autonomă poate duce, de asemenea, la scăderea răspunsurilor la glucagon şi epinefrină la hipoglicemie.

f. Mononeuropatia şi mononeuropatia multiplex - Debutul brusc, de obicei dureros al pierderii motorii în nervii cranieni sau periferici izolaţi (mononeuropatie) sau în nervi izolaţi multipli (mononeuropatie multiplex) apare mult mai rar decât polineuropatia simetrică sau neuropatia autonomă. Se crede că ocluzia vasculară şi ischemia joacă un rol central în patogeneza acestor neuropatii focale asimetrice, care sunt de obicei de durată limitată şi apar mai frecvent în DZ de tip 2. Al treilea nerv cranian este cel mai frecvent implicat, provocând cefalee ipsilaterală urmată de ptoză şi oftalmoplegie cu scutire de reactivitate papilară. Spre deosebire de apariţia rară a acestor neuropatii vasculare, compresia simptomatică prin captarea nervilor periferici (de exemplu, nervul ulnar la cot, nervul median la încheietura mâinii) apare la 30% dintre diabetici şi de obicei implică atât nervul, cât şi ţesuturile înconjurătoare.

3. Complicaţii macrovasculare — Boala macrovasculară aterosclerotică apare cu o frecvenţă crescută în diabet, rezultând o incidenţă crescută a infarctului miocardic, accident vascular cerebral şi claudicaţie şi gangrena extremităţilor inferioare. Deşi boala macrovasculară reprezintă o morbiditate şi mortalitate semnificativă în ambele

tipuri de diabet, efectele bolii vaselor mari sunt deosebit de devastatoare în DZ de tip 2 şi sunt responsabile pentru aproximativ 75% din decese. Efectul protector al sexului se pierde la femeile cu diabet;

riscul lor de ateroscleroză este egal cu cel al bărbaților (Figura 18-1,).

Motivele pentru riscul crescut de ateroscleroză în diabet sunt trei:

este crescută incidența factorilor de risc tradiționali, precum hipertensiunea şi hiperlipidemia (50%, respectiv 30% incidență la diagnostic);

diabetul în sine (probabil datorită atât hiperglicemiei, cât şi rezistenței la insulină) este un factor de risc independent pentru ateroscleroză; şi (3) diabetul pare să se sinergizeze cu alți factori de risc cunoscuți pentru a crește ateroscleroza. Prin urmare, eliminarea altor factori de risc poate reduce foarte mult riscul de ateroscleroză în diabet (vezi Figura 18-13).

Hipertensiunea arterială asociată cu creşterea conținutului total de Na+ extracelular şi a expansiunii de volum apare cu o frecvență crescută în DZ de tip 1 şi DZ de tip 2 şi este sensibilă la inhibarea țintită a sistemului renină-angiotensină. În ciuda acestui fapt, epidemiologia hipertensiunii arteriale în cele două subtipuri de DZ sugerează că mecanisme fiziopatologice diferite pot fi operative. În DZ de tip 1, hipertensiunea apare de obicei după debutul nefropatiei (incidență de 40% după 40 de ani de DZ de tip 1), când insuficiența renală afectează capacitatea de a excreta apă şi substanțe dizolvate. În DZ de tip 2, hipertensiunea este adesea deja prezentă în momentul diagnosticului (70% sunt hipertensivi) la acești indivizi în vârstă, obezi, rezistenti la insulină. Într-adevăr, s-a propus că rezistența la insulină joacă un rol central atât în diabet, cât şi în hipertensiune arterială. De exemplu, rezistența la insulină este asociată cu activarea sistemului renină-angiotensină, ceea ce duce la hipertensiune arterială, în timp ce activarea sistemului renină-angiotensină, la rândul său, scade sensibilitatea la insulină.

Spre deosebire de rolul central al hiperglicemiei în boala microvasculară, importanța acesteia ca factor de risc pentru boala macrovasculară, care apare la 40% dintre indivizii de 40 de ani cu DZ de tip 1 (vs. <10% din martori), rămâne incertă. Cu toate acestea, rezistența la insulină, un semn distinctiv al diabetului zaharat de tip 2 care se poate dezvolta şi ca răspuns la hiperglicemia din diabetul zaharat de tip 1, este în mod clar un factor important al complicațiilor macrovasculare în diabet. Rezistența la insulină este centrală în patogeneza a două sindroame asociate obezității: (1) prediabet (de exemplu, FPG 100-125 mg/dL, A1C 5,7-6,4%); şi (2) sindrom metabolic (un grup de anomalii metabolice, inclusiv obezitate centrală [talie >102 cm pentru bărbați sau >88 cm pentru femei], glucoză crescută [>100

mg/dL], tensiune arterială crescută [>130/>85 mm Hg], trigliceride crescute [>150 mg/dL] şi colesterol scazut [>150 mg/dL] şi colesterol HDL40. mg/dL]). Ambele sindroame sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut, precum şi cu un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a diabetului. În prezent, în Statele Unite, se crede că o treime din populaţia adultă se încadrează în una sau mai multe dintre categoriile cu risc ridicat. Din fericire, un studiu clinic important (Programul de Prevenire a Diabetului) a demonstrat că reduceri semnificative ale riscului pentru dezvoltarea DZ de tip 2 apar ca răspuns la intervenţiile în stilul de viaţă în această populaţie.

Pe lângă faptul că este o componentă a sindromului metabolic, hipertrigliceridemia, care este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare, este principala anomalie lipidică în DZ de tip 1 şi 2 slab controlat. Nivelurile de lipoproteine-trigliceride cu densitate foarte scăzută (VLDL-TG) sunt crescute din cauza acţiunii insuficiente a insulinei în ficat şi ţesutul adipos. Acest lucru are ca rezultat (1) creşterea producţiei de VLDL datorită fluxului crescut de acizi graşi din ţesutul adipos către ficat (adică, creşterea lipolizei) şi pierderea suprimării insulinei a proteinelor hepatice necesare pentru asamblarea VLDL (adică, pierderea fosfoinozitid 3-kinazei [PI 3-kinaza] inhibarea producţiei de [inhibarea transcripţiei factorului B apolipoB] expresia indusă de FoxO1 a proteinei de transfer microzomal de trigliceride [MTP]); şi (2) scăderea clearance-ului VLDL ca urmare a scăderii activităţii lipoprotein lipazei. Nivelurile excesive de VLDL modifică compoziţia LDL şi HDL, transferând trigliceridele la aceste particule în timp ce le epuizează colesterolul, creând particule LDL mici şi dense şi niveluri scăzute de colesterol HDL, ambele fiind factori de risc independenţi pentru boli cardiovasculare. Colesterolul LDL poate fi, de asemenea, crescut atât datorită producţiei sale crescute (VLDL este catabolizată la LDL) cât şi a clearance-ului scăzut (deficitul de insulină poate reduce activitatea receptorului LDL). Tratamentul cu insulină corectează de obicei anomaliile lipoproteice în DZ de tip 1. În contrast, tratamentul hiperglicemiei adesea nu normalizează profilurile lipidice la persoanele obeze, rezistente la insulină, cu DZ de tip 2, cu excepţia cazului în care este însoţită de scăderea în greutate (adică, de o reducere concomitentă a rezistenţei la insulină).

Motivele posibile pentru care diabetul poate fi un factor de risc independent pentru ateroscleroză şi poate, de asemenea, să acţioneze sinergic cu alţi factori de risc includ următoarele: (1) modificări ale compoziţiei lipoproteinelor în diabet care fac particulele mai aterogene (de exemplu, creşterea LDL mică, densă; niveluri crescute de Lp[a]; oxidarea şi glicaţia lipoproteinelor îmbunătăţite); (2) apariţia unei stări relative procoagulante în diabet, incluzând o creştere a anumitor factori de coagulare şi creşterea agregării trombocitelor; (3) modificări proaterogene ale pereţilor vaselor cauzate fie de efectele directe ale hiperinsulinemiei în DZ de tip 2, fie de bolusuri de insulină administrată exogen (vs. clearance-ul hepatic de prim pasaj al insulinei secretate endogen) în DZ de tip 1, care includ promovarea proliferării muşchilor netezi, alterarea şi formarea celulelor vasomotorie a celulelor motorii care caracterizează leziunile aterogene); (4) modificări proaterogene ale pereţilor vaselor cauzate de efectele directe ale hiperglicemiei, inclusiv depunerea de proteine glicate, aşa cum se întâmplă în microvascularizaţie; şi, important, (5) mediul proinflamator asociat cu rezistenţa la insulină.

4. Ulcerele piciorului diabetic—Ulcerele piciorului diabetic apar la 10% dintre diabetici, pot fi complicate de osteomielita și duc la amputare la 1%, eveniment asociat cu o mortalitate ridicată (50% la 3 ani). Ulcerele piciorului diabetic reprezintă peste 60% din amputațiile netraumatice din Statele Unite. Factorii de risc pentru dezvoltarea ulcerului includ (1) leziuni crescute la picioarele insensibile din cauza polineuropatiei simetrice (prezentă la 75-90% dintre diabeticii cu ulcer la picior), care poate fi detectată clinic prin scăderea senzației de presiune vibratorie și cutanată și absența reflexelor gleznei; (2) boală macrovasculară (prezentă la 30-40% dintre cei cu ulcer la picior) și boală microvasculară; (3) infecții cauzate de modificări ale funcției neutrofile și insuficiență vasculară; și (4) vindecarea defectuoasă a rănilor cauzată de factori necunoscuți.

Infecție - Chemotaxia neutrofilelor și fagocitoza sunt defecte în diabetul zaharat slab controlat. Imunitatea mediată celular poate fi, de asemenea, anormală. În plus, leziunile vasculare pot împiedica fluxul sanguin, împiedicând celulele inflamatorii să ajungă la răni (de exemplu, ulcere ale picioarelor) sau alte posibile locuri de infecție. Prin urmare, persoanele cu diabet zaharat sunt mai predispuse la infecții și pot avea infecții mai severe. Ca urmare, anumite infecții comune (de exemplu, infecții cu candidoză, boala parodontală) apar mai frecvent la diabetici. Un număr de infecții neobișnuite sunt, de asemenea, observate la diabetici (adică papilita necrozantă, mucormicoza sinusurilor nazale care invadează orbita și craniul și otita externă malignă cauzată de Pseudomonas aeruginosa).

Modificări ale scheletului în diabet — Copiii cu DZ de tip 1 au o masă osoasă mult mai mică, atribuită pierderii efectelor anabolice ale insulinei asupra osului care stimulează diferențierea osteoblastelor formatoare de os și un risc asociat de 7 ori mai mare de fracturi osoase fragile. Adulții cu DZ de tip 2 au un risc de fractură crescut cu 4070%, probabil din cauza modificărilor micro-arhitecturale subtile (de exemplu, porozitate corticală crescută), deoarece densitatea minerală osoasă la acești indivizi de obicei obezi este normală sau crescută. Dovezile emergente sugerează că fragilitatea osoasă în diabet poate fi un factor suplimentar atribuit bolii microvasculare. De asemenea, intrigant este un număr tot mai mare de dovezi care sugerează că interacțiunile dintre homeostazia carbohidraților și schelet pot fi bidirecționale. De exemplu, nivelurile circulante de sclerostină, un factor derivat din osteocite care favorizează diferențierea celulelor stem mezenchimale în adipocite, mai degrabă decât în osteoblastele formatoare de os, este crescută în obezitate și se corelează cu rezistența la insulină la oameni, în timp ce factorul derivat din osteoblast, poate îmbunătăți secretia de osteocalcină-celulina și stimularea insulinului P-stimulat sensibilitatea la modelele de șoarece de obezitate.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum duce diabetul zaharat de tip 1 un echilibru negativ de azot și risipă de proteine?

Care sunt unele manifestări clinice acute ale diabetului zaharat?

Descrieţi mecanismele fiziopatologice care lucrează în cetoacidoza diabetică.

Explicaţi de ce cetonele pot părea să crească odată cu tratamentul adecvat al cetoacidozei diabetice.

Explicaţi de ce coma hiperosmolară fără cetoză este o manifestare mai frecventă decât cetoacidoza în diabetul zaharat de tip 2.

Ce complicaţie cronică a diabetului zaharat poate exacerba hipoglicemia iatrogenă?

Care sunt cele mai frecvente complicaţii microvasculare şi macro-vasculare ale diabetului zaharat de lungă durată şi care sunt mecanismele lor fiziopatologice?

Care au fost concluziile majore din studiile DCCT şi UKPDS?

Ce căi activate de stresul oxidativ sunt propuse pentru a contribui la dezvoltarea complicaţiilor diabetului zaharat?

Care sunt caracteristicile retinopatiei neproliferative şi pro-liferative în diabetul zaharat?

Care sunt modificările anatomice şi fiziologice observate în timpul progresiei nefropatiei diabetice?

Nefropatia precede de obicei retinopatia la pacientii cu diabet zaharat?

Sugeraţi trei motive pentru riscul crescut de ateroscleroză în diabetul zaharat.

Care sunt diferenţele probabile în fiziopatologia hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1 versus tip 2?

Ce trei tipuri majore de neuropatie sunt observate în diabetul zaharat de lungă durată? Care sunt simptomele şi semnele comune ale fiecăruia?

Ce tipuri de infecţii apar cu o frecvenţă crescută la pacienţii cu diabet zaharat şi de ce?

TUMORILE PANCREASULUI NEUROENDOCRIN CELULELE INSULARE

Deşi sunt foarte răspândite la persoanele cu neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (MEN-1), tumorile neuroendocrine care decurg din celulele insulare sunt de altfel rare şi reprezintă doar 5% din neoplasmele pancreatice primare, dintre care majoritatea apar în schimb din celulele pancreasului exocrin. Cu toate acestea, manifestările clinice asociate cu supraproducţia tumorii celulelor insulare a unui anumit hormon sunt ilustrative pentru funcţiile lor fiziologice normale (Tabelul 18-7). Sunt evidenţiate aici acele tumori asociate cu secreţia inadecvată a hormonilor care reglează metabolismul glucidic (insulina, glucagon, somatostatina).

TABELUL 18—7 Sindroame tumorale cu celule insulare.

BĂRBAŢI, neoplazie endocrină multiplă.

Insulinom (tumoare cu celule p)

Prezentare clinică

Apariţia hipoglicemiei a jeun la un individ altfel sănătos se datorează de obicei unei tumori secretoare de insulină a celulelor 0 ale insulelor Langerhans (insulinom; vezi Tabelul 18-7). Deşi insulinomul este cea mai frecventă tumoare cu celule insulare, este încă rar. Insulinoamele apar cel mai frecvent în deceniile a patra până la a şaptea, deşi pot apărea mai devreme, în special atunci când sunt asociate cu MEN-1, un sindrom neoplazic caracterizat prin tumori ale paratiroidelor, hipofizarului şi pancreasului endocrin (vezi capitolul 17). Diagnosticul hipoglicemiei se bazează pe triada Whipple: (1) simptome şi semne de hipoglicemie; (2) un nivel scăzut al glucozei plasmatice asociat; şi (3) reversibilitatea simptomelor la administrarea de glucoză.

Etiologie

În marea majoritate a cazurilor, insulinoamele sunt leziuni benigne solitare compuse din spirale de celule 0 secretoare de insulină. Tumorile multiple, deşi rare (<10%), sunt observate cel mai des la pacienţii cu MEN-1. Mai puţin de 10% dintre tumori sunt maligne, aşa cum este determinat de prezenţa metastazelor.

Patologie şi patogeneză

Niveluri inadecvat de ridicate de insulină în situaţii caracterizate în mod normal de o scădere a secreţiei de insulină (de exemplu, postul şi exerciţiile fizice) duc la hipoglicemie. În mod normal, în starea postabsorbtivă şi de post, nivelurile de insulină scad, ceea ce duce la o creştere a producţiei de glucoză hepatică stimulată de glucagon şi la o scădere a eliminării glucozei mediată de insulină la periferie, ceea ce menţine nivelurile normale ale glucozei serice. Odată cu exerciţiul fizic, nivelurile scăzute de insulină permit muşchilor să folosească glicogenul, glucagonul şi alţi hormoni contrareglatori pentru a creşte producţia hepatică de glucoză şi să utilizeze hormoni contrareglatori pentru a mobiliza acizii graşi pentru cetogeneză şi oxidarea acizilor graşi. Cu un insulinom, nivelurile de insulină rămân ridicate în timpul postului sau exerciţiilor fizice. În această circumstanţă, producţia de glucoză hepatică mediată de glucagon este suprimată în timp ce absorbţia periferică de glucoză mediată de insulină continuă, iar insulina stimulează sinteza hepatică a acizilor graşi şi stocarea periferică a acizilor graşi în timp ce suprimă mobilizarea acizilor graşi şi cetogeneza hepatică. Rezultatul este hipoglicemia de post sau de exerciţii fizice în absenţa cetozei.

Manifestări clinice

Persoanele cu insulinoame sunt adesea simptomatice cu ani de zile înainte de diagnosticare şi se auto-tratează cu aport alimentar frecvent. Nu toţi pacienţii prezintă hipoglicemie a jeun dimineaţa (doar 30% dintre pacienţii cu insulinom dezvoltă hipoglicemie după un post

diagnostic de 12 ore). Adesea, ei experimentează hipoglicemie după-amiaza târziu, în special atunci când sunt precipitate de exerciţii fizice. Deoarece alcoolul, ca şi insulina, inhibă gluconeogeneza, ingestia de alcool poate, de asemenea, precipita simptomele. Un procent mare de indivizi cu insulinom prezintă simptome neuroglicopenice şi autonome (vezi Tabelul 18-5). Confuzia (80%), pierderea conştienţei (50%) şi crizele (10%) conduc adesea la diagnosticarea greşită a tulburărilor psihiatrice sau neurologice.

Hipoglicemia a jeun poate apărea ca urmare a fie (1) creşterea insulinei, aşa cum se întâmplă în insulinom; sau (2) efecte non-mediate de insulină, cum ar fi pierderea hormonilor contrareglatori (de exemplu, pierderea cortizolului în boala Addison), afectarea hepatică severă care împiedică producţia hepatică de glucoză, pierderea depozitelor periferice de substrat pentru producerea hepatică de glucoză (de exemplu, caşexia) sau unele stări de creştere semnificativă a consumului de glucoză (de exemplu, cancerul). Pentru a distinge hipoglicemia a jeun mediată de insulină de cea nemediată de insulină, pacienţii suspectaţi de a avea insulinom sunt supuşi unui post diagnostic în timpul căruia sunt măsurate nivelurile de glucoză, insulină şi peptidă C. Un nivel necorespunzător crescut de insulină în cazul hipoglicemiei este diagnosticul unei cauze mediate de insulină a hipoglicemiei. Mai mult, deoarece insulina şi peptida C sunt co-secretate, documentarea unei creşteri concomitente a ambelor peptide este necesară pentru a confirma o sursă pancreatică de insulină (vs. injectarea subreptică de insulină). În sfârşit, deoarece medicamentele hipoglicemiante orale care stimulează secreţia de insulină endogenă independentă de glucoză (sulfoniluree) pot creşte, de asemenea, secreţia pancreatică de insulină (şi, prin urmare, peptida C), diferenţierea insulinomului faţă de ingestia inadecvată a acestor agenţi poate fi evaluată numai printr-o analiză a nivelurilor plasmatice de medicamente.

Glucagonom (tumoare cu celule a)

Glucagonoamele sunt de obicei diagnosticate prin apariţia unei erupţii cutanate caracteristice la persoanele de vârstă mijlocie cu diabet zaharat uşor (vezi Tabelul 18-7). Deşi rar, reprezentând 3-7% din tumorile neuroendocrine pancreatice, diagnosticul precoce al unui glucagonom este esenţial, având în vedere tendinţa de a metastaza la ficat: metastazele sunt prezente în 50-90% la momentul diagnosticului. Nivelurile de glucagon sunt de obicei crescute de 10 ori faţă de valorile normale, dar pot fi chiar crescute de 100 de ori.

Eritemul migrator necrolitic debutează ca o erupţie eritematoasă pe faţă, abdomen, perineu sau extremităţi inferioare. După ce se dezvoltă induraţia cu vezicule centrale, leziunile se suprapun şi apoi se rezolvă, lăsând o zonă de hiperpigmentare. Aceste leziuni pot fi rezultatul deficienţei nutriţionale, cum ar fi hipoaminoacidemia care apare din stimularea excesivă a glucagonului a absorbţiei hepatice a aminoacizilor şi utilizarea ca combustibil pentru gluconeogeneză, mai degrabă decât efectul direct al glucagonului asupra pielii. Apariţia erupţiei cutanate este o manifestare tardivă a bolii.

Diabetul zaharat sau intoleranţa la glucoză este prezentă la marea majoritate a pacienţilor ca urmare a stimulării crescute a debitului hepatic de glucoză de către niveluri inadecvat de ridicate de glucagon. Nivelurile de insulină sunt crescute secundar. Prin urmare, diabetul este uşor şi nu este însoţit de cetoză stimulată de glucagon, deoarece este prezentă suficientă insulină pentru a suprima lipoliza, limitând astfel potenţialele substraturi pentru cetogeneză. Anemia şi o varietate de simptome gastrointestinale nespecifice legate de scăderea motilităţii intestinale pot însoţi, de asemenea, glucagonoamele.

Deşi aceste tumori sunt solitare şi creşterea lor este lentă, de obicei sunt mari, cu metastaze însoţitoare. Prin urmare, sarcina tumorală şi, prin urmare, prognosticul se corelează cu secreţia de glucagon şi nivelurile glucozei plasmatice consecutive. Octreotida, analogul sintetic al somatostatinei, poate fi utilizată pentru a vizualiza tumora (scintografie cu 111I-octreotidă) şi pentru a ameliora simptomele prin suprimarea secreţiei de glucagon.

Somatostatinom (tumoare cu 6 celule)

Somatostatinoamele prezintă o varietate de simptome gastrointestinale la persoanele cu diabet zaharat uşor (vezi Tabelul 18-7). Cu toate acestea, aceste tumori extrem de rare sunt găsite aproape uniform în timpul operaţiilor pentru colelitiază sau alte plângeri abdominale, deoarece simptomele prezente sunt atât nespecifice, cât şi frecvente la o populaţie adultă. Documentarea nivelurilor crescute de somatostatina confirmă diagnosticul.

O triadă clasică de simptome apare frecvent cu secreţia excesivă de somatostatină: (1) diabet zaharat, din cauza inhibării secreţiei de insulină şi glucagon; (2) colelitiaza, din cauza inhibării motilităţii vezicii biliare; şi (3) steatoree, din cauza inhibării funcţiei exocrine pancreatice. De asemenea, pot apărea hipoclorhidrie, diaree şi anemie.

În ambele tipuri de DM 1 şi 2, efectele insuficienţei insulinei sunt agravate de apariţia nivelurilor crescute de glucagon. În contrast, cu somatostatinoamele, atât insulina, cât şi glucagonul sunt suprimate. Prin urmare, hiperglicemia rezultată din insulinopenie este temperată de absenţa stimulării glucagonului a producţiei hepatice de glucoză. Deşi nivelurile scăzute de insulină sunt permisive pentru lipoliză, deficitul de glucagon previne cetogeneza hepatică. Diabetul asociat cu somatostatinoame este, prin urmare, uşor şi nu predispus la cetoză.

Deşi majoritatea somatostatinoamelor apar în pancreas, un număr semnificativ se găseşte în duoden sau jejun. Ca şi glucagonoamele, somatostatinoamele sunt adesea solitare şi mari şi au metastazat frecvent până la momentul diagnosticului.

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 779-80 pentru răspunsuri)

CAZUL 96

O fetiţă de 12 ani este adusă la pediatru pentru evaluarea oboselii, scăderii în greutate, enurezisului şi setei extreme. Era sănătoasă, fără antecedente medicale semnificative până acum 2 săptămâni, când a început să prezinte aceste simptome. Examenul fizic este remarcabil pentru fetiţa obosită cu mucoase uscate. Greutatea ei este cu 5 kg mai mică decât la examinarea copilului cu 5 luni înainte. Studiile de laborator arată o glicemie aleatorie de 351 mg/dL, o hemoglobină A1C de 11,4%, acidoză metabolică şi un decalaj anionic. Urina ei este pozitivă pentru cetone. Este diagnosticată cu diabet zaharat de tip 1.

Întrebări

Care este patogeneza diabetului zaharat de tip 1?

Care sunt rolurile factorilor genetici şi de mediu în riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 1?

De ce pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 dezvoltă cetoacidoză mult mai frecvent decât pacienţii cu diabet zaharat de tip 2?

CAZUL 97

Un bărbat fără adăpost, în vârstă de 58 de ani, cu diabet zaharat de tip 2 tratat cu insulină, a fost diagnosticat cu celulită la nivelul extremităţii inferioare drepte. El a luat un antibiotic oral prescris în ultima săptămână, dar nu a observat prea multe îmbunătăţiri. În ultimele 2 zile, a avut febră intermitentă şi frisoane, greaţă cu aport oral slab şi eritem care se răspândeşte proximal pe piciorul drept. În seara internării, un prieten observă că este marcat de confuz şi sună la 911. La urgenţe, este orientat doar către numele său. Pacientul este tahipneic, respiră profund cu o frecvenţă de 24/min. Este febril la 38,8°C. Este normotensiv, dar ritmul cardiac este crescut la 112 bpm.

La examinare, pacientul este un bărbat delirant, neîngrijit, cu un miros de respiraţie fructat. Extremitatea lui inferioară dreaptă este marcat eritematoasă şi extrem de sensibilă la palpare. Chimiile serice dezvăluie un nivel de glucoză de 488 mg/dL, potasiu de 3,7 mEq/dL şi sodiu de 132 mEq/L. Joja de urină este extrem de pozitivă pentru cetone.

Întrebări

Descrieţi factorii precipitanţi ai cetoacidozei la acest pacient diabetic.

Care este cauza stării sale mentale modificate?

Descrieţi modelul respirator al pacientului. Care este mecanismul patogenetic?

Ce aspecte sunt importante de luat în considerare în înlocuirea electroliţilor la acest pacient?

CAZUL 9

Un bărbat în vârstă de 61 de ani s-a mutat recent în oraş şi stabileşte asistenţă medicală primară. În timpul unei revizuiri cuprinzătoare a sistemelor, el raportează că a experimentat o istorie de 3 ani de „atacuri hipoglicemice”. Aceste perioade scurte de ameţeli, confuzie, palpitaţii şi tremor apar mai frecvent după-amiaza târziu, în timp ce faceţi jogging. Simptomele lui sunt ameliorate după ce a băut o băutură sportivă cu zahăr. Nu are antecedente de diabet sau cancer. Examenul său fizic este neremarcabil, iar în clinică, glicemia de dimineaţă a jeun este de 93 mg/dL. Bănuind că o stare hipoglicemică indusă de insulinom poate fi responsabilă pentru simptomele sale, medicul său solicită o perioadă de diagnosticare rapidă în care sunt măsurate nivelurile de glucoză, insulină şi peptide C.

Întrebări

Descrieţi triada Whipple în diagnosticul hipoglicemiei.

Ce indicii din istoricul pacientului sugerează insulinom? Discutaţi patogeneza.

Cum ar putea testele comandate să ajute la identificarea cauzei hipoglicemiei?

CAZUL 99

O femeie de 52 de ani cu un istoric de 3 ani de diabet controlat prin dietă se prezintă la furnizorul ei de asistenţă medicală primară, plângându-se de o „erupţie cutanată cu iedera otrăvitoare” peste picioare, pe care a atribuit-o unei posibile expuneri la plantă în timpul unei excursii recente. Ea s-a prezentat de două ori la centrul de îngrijiri de urgenţă şi a primit o cremă topică cu steroizi de mare potenţă pentru această erupţie cutanată eritematoasă refractară cu vezicule centrale. O revizuire a sistemelor relevă diaree intermitentă şi constipaţie, precum şi pierderea în greutate. Nivelul ei de glucagon seric este măsurat şi s-a dovedit a fi de 20 de ori normal.

Întrebări

Care este erupţia cutanată găsită în această boală? Care se crede că este cauza?

De ce diabetul zaharat în această afecţiune este de obicei uşor?

Care este prognosticul tipic?

CAZUL 100

La momentul unei colecistectomie laparoscopică electivă pentru calculi biliari, o femeie de 44 de ani cu diabet zaharat uşor şi diaree cronică se observă că are o masă solitară de 3-4 cm pe suprafaţa duodenului. Se observă limfadenopatie omentală. Biopsia demonstrează un somatostatinom de grad înalt cu metastaze la ganglioni limfatici.

Întrebări

Descrieţi triada de semne observate de obicei la pacienţii cu somatostatinoame.

De ce diabetul zaharat în această afecțiune este de obicei ușor?

REFERINȚE

Diabet zaharat

Grupul de cercetare pentru controlul diabetului și complicațiile. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. N Engl J Med. 30 septembrie 1993;329(14):977-86. [PMID: 8366922]

Grupul de Cercetare pentru Programul de Prevenire a Diabetului. Efectele pe termen lung ale intervenției în stilul de viață sau ale metforminei asupra dezvoltării diabetului zaharat și a complicațiilor microvasculare pe o perioadă de urmărire de 15 ani: Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului. Lancet Diabet Endocrinol. 2015 nov;3(11):866-75. [PMID: 26377054]

Flannick J și colab. Diabetul de tip 2: partajarea datelor genetice pentru a avansa cercetarea bolilor complexe. Nat Rev Genet. 2016 septembrie;17(9):535-49. [PMID: 27402621]

Genser L și colab. Obezitatea, diabetul de tip 2 și sindromul metabolic: relații patofiziologice și linii directoare pentru intervenția chirurgicală. Surg Clin North Am. 2016 Aug;96(4):681-701. [PMID: 27473795]

Gregg EW și colab. Efectele excesului de greutate și obezității asupra sănătății globale. N Engl J Med. 6 iulie 2017;377(1):80-1. [PMID: 28604226]

Grundy SM. Actualizarea sindromului metabolic. Tendințe Cardiovasc Med. 2016 mai;26(4):364-73. [PMID: 26654259]

Grupul Internațional de Studiu a Hipoglicemiei. Minimizarea hipoglicemiei în diabet. Îngrijirea diabetului. 2015 Aug;38(8):1583-91. [PMID: 26207052]

Katsarou A și colab. Diabet zaharat de tip 1. Nat Rev Dis Primers. 30 martie 2017;3:17016. [PMID: 28358037]

Levin PA. Terapie combinată practică bazată pe fiziopatologia diabetului de tip 2. Diabet Metab Sindr Obes. 2016 Oct 31;9:355-69. [PMID: 27826204]

Menke A și colab. Prevalența și tendințele diabetului în rândul adulților din Statele Unite, 1988-2012. JAMA. 2015 8 septembrie;314(10): 1021-9. [PMID: 26348752]

Muller TD și colab. Noua biologie și farmacologie a glucagonului. Physiol Rev. 2017 Apr;97(2):721-66. [PMID: 28275047]

Shanbhogue VV și colab. Boala osoasa in diabet: o alta manifestare a bolii microvasculare? Lancet Diabet Endocrinol. 2017 Oct;5(10):827-38. [PMID: 28546096]

Shulman GI. Grăsimea ectopică în rezistenţa la insulină, dislipidemie şi boli cardiometabolice. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2237-8. [PMID: 25470706]

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparaţie cu tratamentul convenţional şi riscul de complicaţii la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Lancet. 12 septembrie 1998; 352(9131): 837-53. [PMID: 9742976]

Insulinom, Glucagonom şi Somatostatinom

Anderson CW şi colab. Prezentarea clinică şi diagnosticul tumorilor neuroendocrine pancreatice. Surg Oncol Clin N Am. 2016 Apr;25(2):363-74. [PMID: 27013370]

Iglesias P şi colab. Insulinomul: o analiză multicentrică, retrospectivă a trei decenii de experienţă (19832014). Endocrinol Nutr. 2015 aug-sept;62(7):306-13. [PMID: 26050581]

John AM şi colab. Sindromul glucagonom: o revizuire şi actualizare asupra tratamentului. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Dec;30(12):2016-22. [PMID: 27422767]

CAPITOL

19 Tulburări ale hipotalamusului şi glandei pituitare

Tobias Else, MD, şi Gary D. Hammer, MD, PhD

Hipotalamusul este partea a creierului în care activitatea sistemului nervos autonom şi a glandelor endocrine, care controlează în mod direct diverse sisteme ale corpului, este integrată cu aportul din alţi centri care dau naştere emoţiilor şi comportamentului. Hipotalamusul serveşte astfel pentru a se asigura că (1) organismul răspunde în mod corespunzător la abaterile de la diferite puncte de referinţă interne (inclusiv cele pentru temperatură, volum, osmolalitate, saţietate şi conţinut de grăsime corporală); (2) răspunsurile la astfel de abateri de la un punct de referinţă includ activitatea coordonată a sistemelor nervos şi endocrin; şi (3) emoţiile şi comportamentul care se manifestă sunt adecvate pentru răspunsurile reflexe care sunt declanşate pentru a corecta abaterile de la punctele de referinţă interne. Următoarea descriere subliniază funcţia integrativă a hipotalamusului în ceea ce priveşte coordonarea răspunsurilor endocrine şi ale sistemului nervos central (SNC).

Pierderea de volum intravascular din orice cauză activează răspunsurile neuronale autonome, în principal prin intermediul sistemului nervos simpatic, pentru a reţine lichidul şi electroliţii, menţine tensiunea arterială prin contracţia vasculară a muşchilor netezi şi menţine debitul cardiac prin creşterea frecvenţei cardiace. Efectul acestor răspunsuri neuronale imediate este întărit de activarea mai multor sisteme hormonale. Ca răspuns la o scădere a volumului intravascular, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) este activat şi sodiul este reţinut. În plus, creşterea osmolarităţii declanşează sete şi duce la eliberarea de vasopresină (hormon antidiuretic [ADH]) din neuronii hipotalamici care se termină în hipofiza posterioară, ducând la absorbţia liberă a apei în rinichi. Pe scurt,

organismul menţine volumul intravascular prin reglarea reabsorbţiei de sodiu prin aldosteron, în timp ce reglează osmolaritatea prin creşterea aportului de lichide (sete) şi a retenţiei libere de apă prin vasopresină.

Emoţiile interacţionează cu aceste sisteme pentru a coordona răspunsurile comportamentale şi hormonale adecvate. Frica şi durerea activează centrii limbici, hipotalamici şi alţi centri pentru a coordona comportamentele defensive (luptă sau fugă) şi, respectiv, de recuperare. Aceste răspunsuri emoţionale la diverşi factori de stres (de exemplu, ameninţare percepută pentru organism, frică) activează, de asemenea, sistemul nervos simpatic şi axa hipotalamo-hipofizo-suprarenal (HPA), care coordonează răspunsul la stres al mamiferelor prin pregătirea organismului pentru „luptă şi zbor" şi prin mobilizarea rezervelor de energie. Orice tip de stres (de exemplu, fizic, mental, metabolic) duce la eliberarea hormonului de eliberare a corticotropinei (CRH) din hipotalamus şi, în consecinţă, secreţia de adrenocorticotropină (ACTH; hipofizar) şi cortizol (cortexul suprarenal). De exemplu, înfometarea duce la activarea axei HPA şi în cele din urmă la o creştere mediată de cortizol a gluconeogenezei pentru a menţine funcţiile fiziologice de bază.

Glanda pituitară este partenerul hipotalamusului din partea corpului a interfeţei minte-corp. Odată privită ca „glanda principală" în reglarea sistemelor neuroendocrine, pituitara este acum cunoscută a fi un „manager de mijloc" care răspunde atât la inputul creierului (prin hipotalamus) cât şi a corpului (prin diferitele glande endocrine periferice).

Cadrul de bază pentru funcţia hipotalamo-hipofizară este axa neuroendocrină, o cascadă de produse hormonale care interacţionează din diferite regiuni ale SNC către hipotalamus, glanda pituitară anterioară, organele terminale endocrine periferice şi ţesuturile ţintă periferice. Unele axe neuroendocrine implică hormoni eliberaţi de hipotalamus care stimulează celulele din hipofiza anterioară pentru a secreta alţi hormoni în circulaţia sistemică. Fiecare dintre aceşti hormoni hipofizari anterioare călătoreşte către o glandă endocrină îndepărtată pentru a stimula secreţia altor hormoni care afectează diferite ţesuturi ţintă. Astfel, tulburările hipotalamusului şi hipofizarului au consecinţe importante pentru mecanismele fiziopatologice ale unei game largi de tulburări care implică multe ţesuturi şi organe diferite.

Acest capitol se concentrează pe cinci entităţi clinice. Primele patru reflectă diversitatea bolii hipofizare: adenoame hipofizare, panhipopituitarism, exces de vasopresină şi deficienţă de vasopresină. Ultima, obezitatea, este una în care hipotalamusul joacă un rol crucial şi care are implicaţii enorme pentru bolile care implică multe alte sisteme de organe.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE ALE HIPOTALAMULUI ŞI GLANDEI HIPOFIZARE

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI BIOLOGIE CELULARĂ

Hipotalamusul este situat în podeaua şi pereţii laterali ai ventriculului al treilea sub şanţul hipotalamic şi cuprinde aproximativ 1% din masa creierului (Figura 19-1). Nucleii hipotalamici sunt grupuri de neuroni ale căror corpuri celulare se află în regiuni discrete

(Figura 19-2). Din aceste nuclee, neuronii hipotalamici trimit proiecţii fie direct, fie prin releu neuronal către alte părţi ale sistemului nervos central şi periferic şi secretă hormoni care fac posibil controlul ierarhic al diferitelor procese fiziologice (Tabelul 19-1).

Vas hipofizic portal

Zona hipotalamica dorsala

Nucleul paraventricular

Zona hipotalamica anterioara

Zona preoptică

nucleul supraoptic -

Nucleul suprahiasmatic

Nucleu arcuat -- '

Chiasma optică-"'"""

Eminenţă mediană

Artera hipofizică superioară

Lobul posterior

Nucleul hipotalamic posterior

Nucleul dorsomedial

^Nucleul ventromedial

Nucleul premamilar

Nucleul mamilar medial

Nucleul mamilar lateral

Plexul primar

Corpul mamilar

Lobul anterior

Glanda pituitară

FIGURA 19-2 Hipotalamus uman, cu o reprezentare schematică suprapusă a vaselor hipofizare portal. (Redesenat, cu permisiune, din Kibble JD et al, eds. Medical Physiology: The Big Picture. McGraw-Hill, 2009; şi Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

TABEL 19-1 Nucleii hipotalamici şi principalele lor funcţii.

a-MSH, hormon de agitare a melanocitelor; ADH, hormon antidiuretic; ART, transcriere eliberată de agouti; CART, transcriere reglementată de cocaină şi amfetamine; CRH, hormon de eliberare a corticotropinei; ECF, lichid extracelular; FSH, hormon foliculo-stimulant; GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; LH, hormon luteinizant; MCH, hormon de concentrare a melaninei; NPY, neuropeptida Y; OT, oxitocină; PIH, hormon care inhibă prolactina; SRIF, factor de inhibiţie a eliberării somatotropinei; TRH, hormon de eliberare a tirotropinei; Polipeptid intestinal vasoactiv VIP.

Reproduce, cu permisiune, din Kacsoh B. Endocrine Physiology. Publicat iniţial de McGraw-Hill. Copyright © 2000 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.

Hipotalamusul este conectat la glanda pituitară printr-o tulpină constând din axonii unor neuroni hipotalamici cu butoni terminali care compun glanda pituitară posterioară (Figura 19-3). Neuronii hipofizari posteriori secreta hormonii peptidici oxitocina si vasopresina direct in circulatia sistemica. Dezvoltarea hipofizei anterioare din ectodermul oral este dictată de un program strâns de activare consecutivă a factorilor de transcripţie diferiţi în tipurile de celule hipofizare diferenţiate (Figura 19—). Glanda pituitară este încapsulată într-o capsulă fibroasă dură, poziţionată în sella turcică osoasă. Glanda pituitară este delimitată deasupra de chiasma optică şi lateral de sinusul cavernos şi de structurile care o traversează (artera carotidă internă, nervii cranieni [NC] III şi IV, prima şi a doua diviziune ale CNs V şi VI).

Fosa hipofizară în sella turcică a

osul sfenoid

În părţile circumventriculare ale SNC, capilarele sunt fenestrate, permiţând neuronilor să simtă diverşi stimuli chimici specifici în fluxul sanguin. Aceşti neuroni senzoriali transmit informaţii cu privire la modificările stimulilor (de exemplu, modificarea osmolalităţii) către alţi neuroni hipotalamici implicaţi într-o varietate de tipuri specifice de activităţi secretoare.

Alţi neuroni hipotalamici secretă hormoni peptidici într-un pat capilar specializat numit sistem portal hipofizar. Sângele din acest sistem capilar curge direct din eminenţa mediană către glanda pituitară anterioară, unde se găsesc celule specifice care afişează receptori pentru diferiţii hormoni de eliberare a hipotalamicului. Legarea hormonilor hipotalamici de receptorii lor de pe celulele hipofizei anterioare stimulează, la rândul său, secreţia de hormoni hipofizari specifici în circulaţia sistemică. Sistemul portal permite ca celulele hipofizei anterioare să fie scăldate în sânge bogat în hormoni hipotalamici fără diluţia care

ar fi avut loc în circulaţia sistemică. Această legătură intimă între hipotalamus şi pituitar are consecinţe fiziopatologice importante (vezi mai târziu).

Odată secretaţi, hormonii hipofizari anterioare călătoresc prin fluxul sanguin general în tot corpul şi declanşează eliberarea altor hormoni din anumite glande endocrine. Aceşti hormoni, la rândul lor, au efecte asupra ţesuturilor ţintă care influenţează creşterea, reproducerea, metabolismul şi răspunsurile la stres. În plus faţă de efectele lor asupra ţesuturilor ţintă, hormonii secretaţi ca răspuns la stimularea de către hormonii hipofizari se alimentează şi inhibă secreţia hormonilor hipofizari şi hipotalamici corespunzători.

Hormonii hipofizei posterioare sunt implicaţi într-un tip foarte diferit de axă neuroendocrină, unul care ocoleşte glandele endocrine secundare şi afectează direct ţesuturile ţintă periferice.

Deşi majoritatea factorilor peptidici secretaţi de hipotalamus provoacă eliberarea unui hormon hipofizar, unii sunt factori inhibitori care blochează sau diminuează secreţia anumitor hormoni. Există cinci tipuri principale de celule în hipofiza anterioară, fiecare dintre ele produce şi secretă una dintre cele cinci familii de hormoni: proopiomelanocortin şi hormonul adrenocorticotrop (ACTH); tirotropină (TSH); hormon de creştere (GH); prolactină (PRL); şi gonadotropinele, hormonul luteinizant (LH) şi hormonul foliculostimulant (FSH) (Tabelul 19-2).

TABELUL 19—2 Hormoni hipofizari.

ACTH, hormon adrenocorticotrop (corticotropina); AVP, arginină-vasopresină; CRH, hormon de eliberare a corticotropinei; FSH, hormon foliculo-stimulant; GH, hormon de creştere; GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; IGF, factor de creştere asemănător insulinei; LH, hormon luteinizant; POMC, pro-opiomelanocortin; TRH, hormon de eliberare a tirotropinei; TSH, hormon de stimulare a tiroidei.

Pe lângă rolurile lor în reglarea axelor neuroendocrine, unii hormoni hipotalamici şi hipofizari sunt importanţi, dar puţin înţeleşi, regulatori ai funcţiilor imune şi a răspunsului inflamator. În plus, secreţia de hormoni hipotalamici şi hipofizari poate fi influenţată semnificativ de citokinele care reglează răspunsul imun.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este rolul hipotalamusului?

Care sunt axele neuroendocrine şi cum funcţionează?

Ce structuri înconjoară hipofiza?

De unde provin neuronii ai căror axoni compun hipofizarul posterior?

FIZIOLOGIA HIPOTALAMULUI ŞI A GLANDEI HIPOFIZE

HORMONI HIPOFIZARE ANTERIOARE

Pro-opiomelanocortin şi ACTH

Axa HPA este o parte majoră a sistemului de stres fiziologic. O varietate de factori de stres (de exemplu, metabolici, fizici, psihici) au ca rezultat activarea axei HPA. Principalii regulatori hipotalamici sunt peptida CRH şi, într-o măsură mai mică, arginina vasopresina (AVP), care sunt produse în nucleii paraventriculari şi supraoptici ai hipotalamusului şi eliberate în sistemul portal hipotalamo-hipofizar. Aceşti hormoni declanşează sinteza şi transportul intracelular al unei proteine mari numită pro-opiomelanocortin (POMC). POMC este procesat în continuare de proteaze (prohormon convertaze) pentru a elibera peptide mai mici, inclusiv o peptidă cu reziduuri de 39 de aminoacizi, ACTH (Figura 19-5). Deşi ACTH este hormonul hipofizar major care stimulează funcţia endocrină adrenocorticală, partea amino-terminală a peptidei POMC (N-POMC) pare să aibă o funcţie de stimulare a creşterii suprarenale.

FIGURA 19-5 Reprezentare schematică a moleculei de prepro-opiomelanocortină formată în celulele pituitare, neuroni şi alte ţesuturi. Numerele din paranteze identifică secvenţele de aminoacizi din fiecare dintre fragmentele polipeptidice. Pentru comoditate, secvenţele de aminoacizi sunt numerotate de la terminalul amino al corticotropului (ACTH) şi se citesc către porţiunea carboxil terminală a moleculei părinte, în timp ce secvenţele de aminoacizi din cealaltă porţiune a moleculei se citesc la stânga la -131, terminalul amino al moleculei părinte. Sunt indicate, de asemenea, locaţiile Lys-Arg şi alte perechi de resturi bazice de aminoacizi; acestea sunt locurile de clivaj proteolitic în formarea fragmentelor mai mici ale moleculei părinte. (AL, lobul anterior; IL, lobul intermediar.) (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

ACTH eliberat în circulaţia sistemică declanşează sinteza şi secreţia de corticosteroizi şi androgeni suprarenale. Efectul ACTH asupra sintezei şi eliberării mineralocorticoizilor este mult mai puţin pronunţat, deoarece este reglementat în principal de RAAS.

Aceşti hormoni steroizi, la rândul lor, au efecte complexe asupra multor ţesuturi pentru a proteja individul de stres; de exemplu, cresc tensiunea arterială şi glicemia şi modifică capacitatea de răspuns a sistemului imunitar. Glucocorticoizii se alimentează şi în hipotalamus, unde inhibă secreţia de CRH, şi în hipofizar, unde inhibă şi mai mult secreţia de ACTH. În absenţa unui stres neobişnuit, există un ritm diurn zilnic de CRH, ACTH şi eliberarea de steroizi suprarenale.

Factorii hipofizari (adică, N-POMC, ACTH) sunt implicaţi în reglarea proliferării celulelor suprarenale şi în creşterea straturilor suprarenale implicate în secreţia de glucocorticoizi şi

androgeni. Ca urmare a activării cronice a axei HPA, apare hipertrofia organului ţintă (cortexul suprarenal). În schimb, condiţiile care reglează în jos axa HPA (de exemplu, utilizarea glucocorticoizilor exogeni) duc la atrofia cortexului suprarenal. Pe de altă parte, tonul general al axei HPA are un efect redus sau deloc asupra creşterii ţesuturilor secretoare de mineralocorticoizi, în ciuda faptului că stimularea acută cu ACTH declanşează eliberarea de mineralocorticoizi.

Hormonii glicoproteici

TSH şi gonadotropinele aparţin familiei de hormoni glicoproteici (vezi Tabelul 19-2). Membrii familiei de hormoni glicoproteici clasici, TSH şi gonadotropinele (FSH, LH), precum şi hormonul de sarcină derivat din placentă, gonadotropina corionica umană (hCG), sunt compuse dintr-o subunitate comună a-glicoproteină (a-GSU) şi o subunitate p individuală (de exemplu, TSH-p, LH-p). Subunitatea p unică a hormonilor glicoproteici este responsabilă pentru diferenţele biologice ale acestor hormoni. Un alt membru al acestei familii este tirostimulina, care împărtăşeşte compoziţia unei subunităţi a şi p (a-2, p-5). Rolul fiziologic al acestui hormon nu a fost încă determinat.

Tirotropină (hormon de stimulare a tiroidei)

Tirotropina (hormonul de stimulare a tiroidei [TSH]) este eliberat de anumite celule din hipofizar atunci când este stimulat de hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH) din hipotalamus. Un factor hipotalamic care reglează negativ eliberarea de TSH este somatostatina. TSH, la rândul său, călătoreşte prin fluxul sanguin sistemic către glanda tiroidă, unde stimulează sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni tiroxina şi triiodotironina. Hormonii tiroidieni au efecte asupra aproape tuturor ţesuturilor din organism, dar în special asupra sistemului cardiovascular, respirator, scheletic şi nervos central. Hormonii tiroidieni sunt critici în punctele cheie ale dezvoltării, iar deficitul lor în timpul dezvoltării are efecte (de exemplu, retard mintal sever, statură mică) care nu sunt complet reversibile prin administrarea ulterioară a hormonilor tiroidieni (vezi capitolul 20).

Pe lângă efectele sale asupra ţesutului ţintă, hormonul tiroidian se alimentează în hipofiză şi hipotalamus pentru a inhiba secreţia de TSH şi TRH. De asemenea, TSH declanşează creşterea ţesutului tiroidian, rezultând guşă în condiţii de stimulare cronică a TSH, cum ar fi deficitul de iod (vezi capitolul 20).

Gonadotropină

Rolul gonadotropinelor este de a regla axa neuroendocrină a sistemului reproducător. Astfel, un factor de eliberare din hipotalamus numit hormon de eliberare a gonadotropinei (GnRH) stimulează secreţia de LH şi FSH, care stimulează steroidogeneza în ovare şi testicule. În plus, gonadotropinele promovează funcţia celulelor Sertoli şi theca şi gametogeneza. Steroizii produşi de ovare (estrogeni) şi de testicule (testosteron) inhibă producţia de GnRH, LH şi FSH şi au efecte asupra ţesutului ţintă asupra dezvoltării foliculilor din ovar însuşi, asupra uterului (controlând ciclul menstrual), asupra dezvoltării

sânilor, asupra spermatogenezei şi asupra multor alte ţesuturi şi procese fiziologice (see şi capitole 23).

Ca şi în cazul tuturor axelor neuroendocrine, bucla de feedback simplă este complicată de alte intrări (de exemplu, din SNC) care modifică capacitatea de răspuns (vezi capitolul 7). Descoperirea că peptidele derivate din KiSSl (de exemplu, metastină) induc eliberarea hipotalamică de GnRH prin semnalizare printr-un receptor cuplat cu proteina G (GPR54) ilustrează acest punct. Mutaţiile în oricare dintre acestea pot duce la eşecul de dezvoltare a pubertăţii. Caracteristicile notabile pentru mulţi factori de eliberare hipotalamică, dar în special GnRH, sunt că secreţia are loc într-o manieră pulsatilă şi că modificările ratei şi amplitudinii secreţiei duc la o reacţie hipofizară alterată din cauza reglării în jos sau a reglării în sus a receptorilor pentru factorii de eliberare hipotalamici găsiţi pe suprafaţa celulelor hipofizare. Nu numai că secreţia de GnRH este episodică, dar şi secreţia de FSH şi LH, cu o explozie secretorie la fiecare 60 de minute. Gonadotropinele urmează un model tipic de secreţie în timpul ciclului de estrus, cu o creştere a LH la mijlocul ciclului care iniţiază ovulaţia.

Hormon de creştere şi prolactină

Hormonul de creştere şi prolactina sunt polipeptide cu un singur lanţ înrudite structural, cu spectre diferite de acţiune.

Hormonul de creştere

Hormonul de creştere (GH), reglat pozitiv de hormonul de eliberare a hormonului de creştere hipotalamic (GHRH) şi inhibat de somatostatina, declanşează efecte de stimulare a creşterii într-o gamă largă de ţesuturi (Figura 19-6). GH are atât acţiuni directe (de exemplu, stimularea creşterii cartilajului) cât şi indirecte (de exemplu, prin intermediul factorului de creştere asemănător insulinei-1 [IGF-1], o polipeptidă secretată de ficat şi alte ţesuturi) (Figura 19-7). IGF-1 are efecte asemănătoare insulinei de a promova stocarea combustibilului în diverse ţesuturi. IGF-1 inhibă la rândul său secreţia de GHRH şi GH. Ca şi în celelalte axe de feedback neuroendocrin, SNC şi alţi factori pot influenţa semnificativ axa de reglare simplă (Tabelul 19-3). Unul dintre aceşti factori este hormonul peptidic gastrointestinal grelina, care acţionează prin receptorul hormonului de creştere-secretagog pentru a induce eliberarea de GH. Semnificaţia fiziologică a acestui proces nu a fost încă determinată. Somatostatina inhibă eliberarea de GH; prin urmare, analogii de somatostatina sunt utilizaţi pentru a inhiba secreţia de GH din tumorile hipofizare secretoare de GH.

FIGURA 19-6 Diagrama schematică a controlului hipotalamic al secreţiei de hormon de creştere. Săgeţile inhibitoare sunt întrerupte; săgeţile stimulatoare sunt solide. (GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; IGF, factor de creştere asemănător insulinei.) (Redesenat din Cone RD. Neuroendocrinology. În: Larsen PR et al, eds. Williams Textbook of Endocrinology, a 10-a ed. Saunders, 2003.)

FIGURA 19-7 Reprezentare schematică a mai multor situsuri de acţiune a hormonului de creştere (GH). (GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; GHRP, peptidă de eliberare a hormonului de creştere; IGF-1, factor de creştere asemănător insulinei 1. (Redesenat, cu permisiunea, din Thorner MO şi colab. The anterior pituitary. În: Wilson JD et al, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Elsvier Saunders.) Copyright ©19 Elsvier Saunders.

TABELUL 19-3 Factori care influenţează secreţia normală de hormon de creştere.

GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; GNRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; LHRH, hormon de eliberare a hormonului luteinizant; REM, mişcare rapidă a ochilor; TRH, hormon de eliberare a tirotropinei.

Reproduce, cu permisiune, din Cone RD et al. Neuroendocrinologie. În: Larsen PR et al, eds. lO/ams Manual de endocrinologie, ed. 10h. Saunders, 2003. Copyright © Elsevier.

Unele dintre acţiunile GH par să aibă un caracter contrareglator prin faptul că cresc nivelul de glucoză din sânge şi antagonizează acţiunea insulinei. În schimb, alte acţiuni ale GH prin IGF-1 sunt asemănătoare insulinei. Această aparentă contradicţie are sens atunci când se consideră că promovarea creşterii necesită mai întâi creşterea nivelului sanguin al substraturilor şi apoi utilizarea lor pentru sinteza. A face pe cel din urmă fără primul ar face ca individul să fie hipoglicemic, fără a promova creşterea pe termen lung.

Prolactina

Rolul principal al prolactinei la om este de a stimula dezvoltarea sânilor şi sinteza laptelui. Este discutat mai detaliat în capitolul 22. Secreţia de prolactină este în principal reglată negativ de neurotransmiţătorul dopamină din hipotalamus, mai degrabă decât de o peptidă. Adică, dopamina acţionează pentru a inhiba mai degrabă decât pentru a stimula secreţia de prolactină. Procesele patologice care au ca rezultat separarea glandei pituitare de hipotalamus determină pierderea tuturor hormonilor hipofizari, cu excepţia prolactinei (panhipopituitarism din lipsa hormonilor de eliberare a hipotalamicului). Pierderea dopaminei are ca rezultat o creştere a secreţiei de prolactină din celulele specifice hipofizare anterioare acum eliberate de inhibarea de către dopamină. Hipotiroidismul primar este adesea însoţit de hiperprolactinemie, deoarece nivelurile crescute de TRH pot prezenta proprietăţi ale factorului de eliberare a prolactinei.

HORMONI HIPOFIZARE POSTERIOARE

Vasopresină şi oxitocină

Hormonii peptidici vasopresina si oxitocina sunt sintetizati in nucleii supraoptic si paraventriculari ai hipotalamusului. Axonii neuronilor din aceşti nuclei formează hipofiza posterioară, unde sunt stocaţi aceşti hormoni peptidici. Astfel, nu este nevoie de un set separat de factori de eliberare hipotalamic pentru a declanşa eliberarea de vasopresină sau oxitocină.

Vasopresina

Ca răspuns la o mică creştere a osmolalităţii sângelui, „osmostatul" hipotalamic răspunde prin declanşarea sentimentului subiectiv de sete şi, în acelaşi timp, eliberarea de vasopresină. Vasopresina creşte numărul de canale active de apă din membranele celulare ale celulelor canalului colector renal, permiţând conservarea apei libere. Aceasta creşte concentraţia de urină. Conservarea apei libere şi stimularea setei au ca efect net corectarea micii modificări a osmolalităţii sângelui.

Vasopresina se leagă de cel puţin trei clase de receptori. Una dintre aceste clase de receptori de vasopresină (V1A) se găseşte pe muşchiul neted. Efectul său major este declanşarea vasoconstricţiei. Receptorii V1B se găsesc pe corticotropi şi contribuie la creşterea secreţiei de ACTH. Cealaltă clasă de receptori (V2) se găseşte în nefronii distali din rinichi; acţiunea sa majoră este de a media efectele vasopresinei asupra osmolalităţii. Datorită acţiunilor sale mediate de V2, vasopresina este cunoscută şi ca hormon antidiuretic (ADH). Figura 19-8 ilustrează relaţia dintre forţele osmotice, volum şi secreţia de vasopresină. Deşi funcţia minut la minut a vasopresinei este de a menţine osmolalitatea sângelui, secreţia sa este crescută şi prin scăderi mari ale volumului intravascular. Acest lucru ajută aldosteronul în creşterea volumului intravascular, deşi în detrimentul osmolalităţii scăzute. Combinaţia dintre vasoconstricţia periferică mediată de ADH şi retenţia de apă (în situaţia hipotensiunii, chiar şi cu osmolaritate scăzută sau normală) poate fi înţeleasă ca o modalitate de a ajuta la menţinerea perfuziei în faţa unor deficite majore de volum intravascular (de exemplu, cu hemoragie), chiar dacă volumul şi compoziţia osmolară a sângelui perfuzat nu sunt ideale. În doze farmacologice, vasopresina poate fi utilizată ca adjuvant în tratamentul crizelor hipotensive severe.

FIGURA 19-8 Influenţa statusului hemodinamic asupra osmoreglării vasopresinei la oameni altfel sănătoşi. Numerele din cercuri se referă la modificarea procentuală a volumului sau a presiunii; N se referă la subiectul normovolemic normotensiv. Reţineţi că starea hemodinamică afectează atât panta relaţiei dintre vasopresina plasmatică şi osmolalitate, cât şi pragul osmotic pentru eliberarea vasopresinei. (Redesenat şi adaptat din Robertson GL şi colab. The osmoregulation of vasopressin. Kidney Int. 1976;10:25. Adaptat de Rose BD în: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. McGraw-Hill, 1989. Reprinted, with permission.) de la Kidney International.)

Oxitocina

Ca şi vasopresina, peptida oxitocina este stocată în terminalele nervoase ale neuronilor hipotalamici din hipofiza posterioară. Joacă un rol important în contracţia sânilor şi a muşchilor netezi ai uterului, atât minut la minut în timpul alăptării, cât şi în contracţia uterului în timpul naşterii. Pe lângă funcţia sa în alăptare şi naştere, cercetările recente sugerează un rol semnificativ al oxitocinei în reglarea neuropsihologică a comportamentului, cum ar fi formarea încrederii şi legăturile interpersonale (de exemplu, ataşamentul de pereche şi parental).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum diferă buclele de feedback neuroendocrin ale hipofizei anterioare şi posterioare?

Cum pot fi derivaţi din acelaşi precursor doi hormoni polipeptidici ale căror forme mature nu au o secvenţă comună?

Descrieţi caracteristicile distinctive ale fiecărei axe de feedback neuroendocrin hipofizar.

Care este semnificaţia scăderii receptorilor pentru controlul hipotalamic al funcţiei hipofizare?

FIZIOLOGIA AXULUI NEUROENDOCRIN

O serie de caracteristici ale fiziologiei axei neuroendocrine au implicaţii importante pentru patofiziologia bolii.

În primul rând, hormonii hipotalamici care traversează sistemul portal hipofizar sunt de scurtă durată. Ei au, de asemenea, afinitate relativ scăzută pentru receptorii lor. Aceste proprietăţi sunt în general mai caracteristice neurotransmiţătorilor din sistemul nervos decât hormonilor din sânge. Unii dintre aceşti hormoni şi sistemele receptorilor cu care interacţionează, au evoluat în moduri care profită de caracteristicile unice ale unei axe neuroendocrine. De exemplu, în cazul GnRH, secreţia are un caracter marcant pulsatil; o anumită rată şi amplitudine a secreţiei de hormoni hipotalamici sunt cruciale pentru un răspuns adecvat al gonadotropilor purtători de receptori. Dacă pulsul sau amplitudinea este prea mare, receptorii sunt reglaţi în jos.

În al doilea rând, pentru unele dintre axele neuroendocrine, măsurarea unui nivel de sânge aleatoriu al hormonului de la nivelul organului terminal nu este în general utilă din punct de vedere clinic. O abordare mai fiabilă pentru a evalua funcţia axei neuroendocrine este adesea evaluarea răspunsului secretor la un stimul provocator: un test de provocare. Astfel, o creştere adecvată a cortizolului din sânge la 1 oră după o injecţie intravenoasă de ACTH oferă dovezi mult mai convingătoare pentru o glandă suprarenală intactă decât un nivel normal de cortizol sanguin neprovocat, extras aleatoriu.

În cele din urmă, pe lângă stimularea secreției de hormoni de organ terminal, majoritatea hormonilor hipofizari exercită efecte trofice asupra celulelor secretoare de hormoni ale organului terminal.

Astfel, un exces de hormon hipofizar are ca rezultat hipertrofia organului terminal, iar lipsa hormonului hipofizar duce la atrofia organului terminal.

FIZIOLOGIA CONTROLULUI GREUTĂȚII CORPORALE

Diverse mecanisme de control fiziologic integrate de hipotalamus lucrează pentru a menține greutatea corporală pe termen scurt și lung (Figura 19-9).

FIGURA 19—9 Mecanisme de control fiziologic care reglează greutatea corporală. (AGRP, peptidă înrudită cu agouti; CCK, colecistochinină; NPY, neuropeptidă Y.)

Parametrii cheie ai reglării pe termen scurt a greutăţii corporale sunt (1) cantitatea şi compoziţia alimentelor; (2) absorbţia şi asimilarea nutrienţilor; şi (3) saţietate, senzaţia de a fi mâncat suficientă mâncare. Saţietatea este un răspuns complex la aportul alimentar care are componente mecanice, neuronale și hormonale.

Un mecanism principal prin care aportul alimentar pe termen scurt şi saţietatea sunt reglate este comunicarea prin „axa intestin-creier". Conversaţia intestin-creier foloseşte două căi principale de comunicare, inclusiv componente neuronale (în principal fibre vagale aferente) și hormonale. Astfel, simţim un sentiment de plenitudine ca răspuns la distensia mecanică a stomacului, care declanşează căi neuronale aferente către hipotalamus sau prin centrii trunchiului cerebral (de exemplu, nucleul tractului solitar). În plus, hormonii sunt secretaţi ca răspuns la ingestia şi absorbţia alimentelor și au efecte directe asupra hipotalamusului pentru a induce saţietatea. Aceste semnale hormonale includ în principal semnale de saţietate anorexigene, cum ar fi glucagon-like peptide-1 (GLP-1), care sunt eliberate în intestin și au un impact direct asupra mobilității și funcției gastrointestinale, dar stimulează și semnalizarea neuronală gastrointestinală către hipotalamus. Unii dintre aceşti hormoni călătoresc direct la creier și se leagă de receptorii din hipotalamus sau din zonele barierei hematoencefalice care sunt reglate „deschise". Singurul semnal orexigen cunoscut care provine din intestin este hormonul peptidic grelina, ceea ce sugerează că saţietatea este reglată mai abundent de sistemul gastrointestinal decât foamea.

Spre deosebire de controlul pe termen scurt al greutății corporale, reglarea pe termen lung este în mare măsură influențată de gradul de obezitate. Celulele adipoase secretă hormonul leptina proporțional cu cantitatea de trigliceride pe care o au stocată. Astfel, pe termen lung, o ingerare în exces de calorii care are ca rezultat o depunere crescută de grăsime declanşează o creştere a secreției de leptine. Leptina afectează receptorii săi din hipotalamus, astfel încât individul mănâncă mai puțin și, prin urmare, asimilează mai puține

calorii. Un alt răspuns la leptine este creşterea activităţii sistemului nervos simpatic, astfel încât să fie arse mai multe calorii.

În schimb, atunci când aportul caloric este insuficient pentru a menţine greutatea corporală, grăsimea este mobilizată, secreția de leptina scade şi punctele de referinţă din hipotalamus sunt modificate în moduri care promovează comportamentul de căutare a hranei, diminuează activitatea neuronală simpatică şi, în general, conservă caloriile pentru a compensa tendința spre pierderea în greutate. Ca urmare a acestei bucle de feedback, o scădere suplimentară a greutăţii corporale este rezistată. Este probabil ca acest sistem să fi evoluat în primul rând ca o apărare împotriva foametei, dar serveşte şi la apărarea împotriva obezităţii.

Modul în care aceste semnale sunt integrate în mod normal în hipotalamus pentru a atinge saţietatea pe termen scurt şi a menţine greutatea corporală normală pe termen lung este mai puţin clar. Nucleul arcuat al hipotalamusului este cel mai bine înţeles integrator al reglării aportului alimentar (Figura 19-10). Cu toate acestea, mai mulţi alţi nuclei hipotalamici par să fie implicaţi în controlul homeostaziei energetice şi a aportului alimentar. De exemplu, leziunile din regiunea ventromedială duc la obezitate, iar leziunile din hipotalamusul lateral duc la pierderea în greutate. O ipoteză care încearcă să integreze informaţiile actuale cu privire la reglarea homeostaziei combustibilului propune răspunsuri diferite ale organismului la scăderea faţă de creşterea concentraţiilor de leptină, aşa cum s-ar vedea în pierderea în greutate faţă de creşterea în greutate, respectiv. Astfel, ca răspuns la scăderea nivelului de leptină, neuropeptida Y este secretată de celulele purtătoare de receptori de leptină ale nucleului arcuat din hipotalamusul ventromedial. Se crede că neuropeptida Y mediază răspunsurile hipotalamice la foame.

FIGURA 19-10 Controlul homeostaziei energetice de către neuronii cu nucleu arcuat. Neuronii arcuaţi conţin neuroni stimulatori şi inhibitori legaţi de aportul alimentar. Proteina legată de agouti (AGRP) şi neuropeptida Y (NPY) stimulează aportul alimentar şi scad cheltuiala energetică, în timp ce hormonul de stimulare a melanocitelor şi transcrierea reglată de cocaină şi amfetamine (CART) inhibă aportul de alimente şi măresc cheltuielile de energie. În plus, neuronii de bază din nucleul arcuat primesc input de la hormonii circulanţi, precum şi proiecţii de la alţi neuroni. (GHSR, receptor secretagog al hormonului de creştere; LEPR, receptor pentru leptine; MC3R, receptor pentru melanocortină tip 3; MC4R, receptor pentru melanocortină de tip

4; POMC, proopiomelanocortin; Y 1R, neuropeptide Y receptor Y1.) (Redesenat, cu permisiunea, din Barsh GS et al. Genetic approaches to studiing energy balance: perception and integration. Nat Rev Genetics 2002 Aug;3:589-600. Cu permisiunea Springer Nature.)

Un alt sistem bine descris care reglează saţietatea şi aportul de alimente în nucleul arcuat al hipotalamusului este sistemul POMC. Deşi sistemul POMC hipotalamic foloseşte aceleaşi

peptide pentru mediatorii de semnalizare ca şi sistemul POMC hipofizar, ele sunt foarte diferite în exprimarea, procesarea şi receptorii POMC. În special, principalul receptor care mediază saţietatea şi aportul alimentar este un subtip special de receptori de melanocortină (MC4R). În starea de exces caloric, peptidele POMC derivate din hipotalamic, cum ar fi hormonul de stimulare a melanocitelor (a-MSH), menţin aceste MC4R într-o stare activată tonic. În plus, neuronii POMC hipotalamici sunt sensibili la leptina; prin urmare, aceşti neuroni reprezintă o interfaţă între leptină şi sistemul POMC. Deoarece nivelurile circulante de leptina sunt paralele cu cantitatea totala de depozitare a grasimilor, este logic ca activarea neuronilor POMC sa conduca la inhibarea aportului de alimente. In cazul restrictiei calorice, activarea tonica a MC4R este redusa prin doua mecanisme: o scadere a agonistilor (MSH) si, si mai important, o crestere a disponibilitatii antagonistilor, si anume peptida legata de agouti (AGRP). Aceşti antagonişti reglează în jos nu numai MSH (declanşat de agonist), ci şi o activitate constitutivă intrinsecă a MC4R. Modul de acţiune al antagonismului MC4R de către AGRP a fost denumit „agonism invers". În plus, se crede că multe alte neuropeptide, inclusiv bombesină, insulina şi un grup de peptide numite orexine, au efecte complexe asupra hipotalamusului care afectează hrănirea, saţietatea, echilibrul energetic şi alţi parametri relevanţi pentru controlul greutăţii (Tabelul 19-4). Orexinele par a fi liganzi pentru receptorii anteriori „orfani" cuplati cu proteina G din creier. Modul în care efectele acestor peptide sunt integrate cu cele ale leptinei şi neuropeptidei Y este un obiectiv curent al cercetării. În cele din urmă, cercetările implică puternic leptina în alte funcţii fiziologice, cum ar fi reglarea funcţiei reproductive şi imunitare, precum şi a densităţii osoase.

TABELUL 19—4 Peptide care reglează aportul alimentar (în principal la nivelul hipotalamusului).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt factorii pe termen scurt şi lung implicaţi în controlul normal al greutăţii corporale?

Care este semnificaţia timpului de înjumătăţire scurt, a afinităţii scăzute şi a circulaţiei limitate a majorităţii hormonilor hipotalamici?

De ce sunt testele de provocare deosebit de importante în evaluarea funcţiei unei axe neuroendocrine?

Ce se întâmplă cu un organ terminal în absenţa hormonului hipofizar care declanşează în mod normal secreţia acestuia?

FIZIOLOGIA BOLILOR HIPOTALAMICE ŞI HIPOFIZARE SELECTATE

Hipotalamusul şi hipofiza sunt implicate în patofiziologia unei varietăţi de boli complexe. Acestea includ tulburări de anxietate, în care anomaliile axei hormonului de creştere hipotalamo-hipofizar par a fi un marker patologic specific; alcoolism, în care neuropeptida Y a fost implicată în modelele de şoarece ale acestei afecţiuni; şi obezitatea, în care o serie de neuropeptide hipotalamice sunt afectate şi, la rândul lor, afectează parametrii homeostaziei combustibilului. În cele mai multe dintre aceste tulburări, rămâne neclar dacă dereglarea hipotalamică şi endocrină sunt factori cauzali importanţi în patogeneză sau epifenomene care oglindesc disfuncţia nervoasă centrală, sau probabil ambele.

OBEZITATEA

Modificări ale greutăţii corporale pot apărea prin modificarea mai multor variabile, inclusiv (1) cantitatea şi tipul de hrană ingerată; (2) controlul central al saţietăţii; (3) controlul hormonal al asimilării sau depozitării; şi (4) activitate fizică sau rata metabolică.

Prezentare clinică şi etiologie

Obezitatea poate fi definită ca exces de greutate corporală suficient pentru a creşte morbiditatea şi mortalitatea generală. Deşi obezitatea extremă este asociată cu o mortalitate crescută dramatic, riscurile de obezitate uşoară până la moderată sunt mai puţin clare. Un indice de „grăsime" este indicele de masă corporală (IMC), care este egal cu greutatea (în kilograme) împărţită la înălţime (în metri pătraţi). Intervalul normal este de 18,525 kg/m2, cu obezitatea semnificativă clinic definită ca un IMC > 30 kg/m2. Mai mult de 20% din populaţia SUA este obeză după acest criteriu. Persoanele cu un IMC de 150% din normal au un risc general de 2 ori de moarte prematură, în timp ce cei cu un IMC de 200% din normal au un risc de 10 ori. Tabelul 19-5 enumeră câteva cauze importante de morbiditate şi mortalitate asociate cu obezitatea şi Figura

19-11 prezintă posibile mecanisme fiziopatologice implicate în producerea lor.

TABELUL 19-5 Unele tulburări asociate cu obezitatea.

Hipertensiune arterială

Diabet zaharat

Boala coronariană

Litiază biliară

Moarte subită

Cardiomiopatie

Apneea în somn

Hirsutism

Rita osteoartică

Gută

Accident vascular cerebral

Cancer (sân, endometrial, ovarian, cervical, vezicii biliare la femei; prostatic, colorectal la bărbați)

FIGURA 19-11 Rolul obezității în patofiziologia bolii și unele moduri prin care obezitatea contribuie la apariția bolii. Săgețile scurte se referă la o modificare a parametrului indicat, iar săgețile lungi indică o consecință a acelei modificări. În unele cazuri, dovezile sunt epidemiologice; în altele, este experimentală. (HDL, lipoproteine de înaltă densitate; LDL, lipoproteine de densitate scăzută; VLDL, lipoproteine de densitate foarte scăzută.) (Redesenat, cu permisiune, de la Bray GA. Patofiziologia obezității. Am J Clin Nutr. 1992;55:488S.)

Fiziopatologia

Recunoașterea faptului că obezitatea joacă un rol în patofiziologia bolii vine din studii epidemiologice care identifică obezitatea ca factor de risc fără a oferi o perspectivă asupra mecanismului riscului.

Deși în creștere, doar un număr foarte mic de cazuri de tulburări monogenetice duc la obezitate la om. Aceste sindroame evidențiază importanța sistemelor de reglare hipotalamică menționate mai sus pentru controlul greutății corporale. Mai multe mutații ale leptinei sau ale receptorului leptinei, ambele ducând la lipsa unui efect suficient de leptină asupra hipotalamusului, au fost descrise ca o cauză atât a obezității umane, cât și a murinei. Cel mai izbitor este că terapia de substituție cu leptine în cazurile de deficiență a leptinei duce la normalizarea completă a greutății corporale. Alte mutații au fost descrise în sistemul POMC hipotalamic. Mutațiile în gena MC4R sau POMC sau în proteazele care procesează POMC, toate acestea ducând la niveluri reduse de MSH, duc la obezitate severă în copilărie. În concordanță cu datele care descriu implicarea sistemului POMC în reglarea greutății corporale hipotalamice, toate mutațiile din acest sistem duc la scăderea semnalizării prin MC4R și, prin urmare, la creșterea aportului de alimente.

În afară de tulburările monogenice menționate anterior, obezitatea pare a fi rezultatul unor mecanisme multiple și multe studii au stabilit un dezechilibru în sistemele neuroendocrine hipotalamic și creier-intestin. Astfel, obezitatea poate fi fie o cauză, fie o consecință a bolii, în funcție de tulburare. De exemplu, diabetul zaharat de tip 2 se manifestă uneori clinic pentru prima dată prin creșterea bruscă în greutate, iar această tulburare poate fi dificil de controlat fără scădere în greutate, reflectând caracterul rezistent la insulină al stării obeze. Mai mult, dacă se poate pierde în greutate, diabetul poate deveni din nou latent, controlat

doar de dietă şi exerciţii fizice. În astfel de cazuri, obezitatea pare în mod clar a fi un factor etiologic în dezvoltarea diabetului zaharat. Cu toate acestea, injecţiile cu insulină, care pot fi necesare pentru a controla simptomele diabetului la un astfel de pacient, exacerba şi mai mult creşterea în greutate care a precipitat tulburarea în primul rând. Astfel de relaţii „găină-sau-ou" fac ca fiziopatologia obezităţii să fie deosebit de dificil de disecat. Cu toate acestea, s-au făcut progrese importante în direcţia dezvoltării unui cadru coerent în care să se considere obezitatea ca fiind atât cauza, cât şi consecinţa bolii. Unele dintre aceste observaţii sunt notate în continuare.

Numărul de celule adipoase din organism este probabil stabilit în timpul copilăriei. O ipoteză este că obezitatea care apare la vârsta adultă rezultă dintr-o mărire a celulelor adipoase individuale (hipertrofie), mai degrabă decât dintr-un număr crescut de celule adipoase (hiperplazie). Obezitatea din hipertrofia celulelor adipoase pare a fi mult mai uşor de controlat decât obezitatea din hipertrofia celulelor adipoase. Poate că semnalele de feedback ca răspuns la gradul de hipertrofie a celulelor adipoase sunt importante pentru „lipostatul" hipotalamic.

Acum se pare că locul în care se depune grăsimea este mai important decât cât de mult se depune. Astfel, aşa-numita obezitate viscerală sau centrală (grăsimea omentală în distribuţia fluxului sanguin care drenează în vena portă) pare mult mai importantă ca factor de risc pentru morbiditatea şi mortalitatea asociată obezităţii decât aşa-numita grăsime subcutanată (ginecoidă, partea inferioară a corpului) sau periferică. Se pare că grăsimea viscerală este mai sensibilă la catecolamine şi mai puţin sensibilă la insulină, ceea ce o face un marker al rezistenţei la insulină. În concordanţă cu aceste constatări este observaţia că persoanele obeze care se angajează într-o activitate fizică viguroasă şi a căror obezitate se datorează în mare parte aportului caloric ridicat (de exemplu, luptătorii de sumo) au grăsime subcutanată mai degrabă decât viscerală şi nu demonstrează rezistenţă crescută la insulină. În contrast, obezitatea asociată cu un stil de viaţă sedentar este considerată a fi în mare parte obezitate viscerală şi este asociată cu un grad mai mare de rezistenţă la insulină la pacienţii cu şi fără un diagnostic de diabet zaharat. Un parametru care reflectă diferitele tipuri de distribuţie a grăsimilor este raportul talie-şold, care s-a dovedit a se corela cu morbiditatea.

După cum sa menţionat, mutaţiile leptinei sunt, de asemenea, asociate cu obezitatea la unii oameni. Cu toate acestea, la marea majoritate a oamenilor obezi, se observă mai degrabă niveluri de leptină excesive decât deficitare. Astfel, se pare că cea mai comună formă de obezitate umană implică rezistenţa la leptine în faţa unor niveluri endogene ridicate de leptină, mai degrabă decât secreţia defectuoasă a leptinei aşa cum s-a observat la şoarecii ob/ob. Un model animal pentru această afecţiune este şoarecele obez db/db, la care există un receptor de leptină defect. O varietate de mecanisme, inclusiv diminuarea semnalizării prin receptorul leptinei şi reducerea transportului prin bariera hematoencefalică, ar putea explica rezistenţa la leptine la diferiţi indivizi.

Factorii psihologici au, de asemenea, o contribuţie importantă la dezvoltarea obezităţii. De exemplu, persoanele obeze par să-şi regleze dorinţa de mâncare prin dependenţă mai mare

de indicii externe (de exemplu, ora din zi, atractia hranei) mai degrabă decât semnalele endogene (de exemplu, senzaţia de foame).

În sfârşit, există un mare interes pentru dezvoltarea medicamentelor care modifică aceste căi (de exemplu, neuropeptida Y şi antagoniştii endocannabinoizi) în moduri care ar promova pierderea în greutate ca tratament pentru obezitate. Dimpotrivă, agoniştii endocannabinoizi sunt utilizaţi pentru a promova apetitul şi creşterea în greutate în cazul sindromului de epuizare severă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Definiţi obezitatea.

Ce boli sunt asociate cu obezitatea?

Subliniază câteva mecanisme fiziopatologice prin care obezitatea contribuie la apariţia bolii.

ADENOM DE HIPOFIZARE

Un adenom este o tumoare benignă de origine a celulelor epiteliale. Adenoamele hipofizare au o semnificaţie deosebită deoarece (1) hipofizarul se află într-un spaţiu închis, cu o capacitate foarte limitată de a găzdui o masă în expansiune; şi (2) adenoamele hipofizare pot apărea din celulele care secretă hormoni, dând naştere la sindroame de supraproducţie hormonală.

Prezentare clinică

Adenoamele hipofizare sunt extrem de frecvente şi sunt observate în aproximativ una din şase autopsii. Majoritatea adenoamelor hipofizare sunt inaparente clinic, fie pentru că sunt nefuncţionale, deoarece procesarea şi secreţia hormonală sunt ineficiente, fie pentru că producţia de hormoni nu atinge pragul critic pentru a provoca simptome clinice. Dacă adenoamele hipofizare ajung în atenţia medicală, simptomele şi semnele sunt legate fie de o masă intracraniană în expansiune (dureri de cap, diabet insipid, modificări ale vederii), fie de manifestări ale unui exces sau deficienţă a unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Deficienţa hormonală rezultă din distrugerea hipofizei normale de către adenomul în expansiune. Excesul de hormoni apare atunci când adenomul secretă un anumit hormon. Microadenoamele (<10 mm în diametru) sunt mai susceptibile de a prezenta plângeri legate de excesul de hormoni decât de efectele locale de masă, deoarece sunt mici. În schimb, indiferent dacă secretă sau nu hormoni, macroadenoamele (>10 mm în diametru) pot afecta chiasma optică de deasupra selei turcice sau sinusurile cavernose lateral.

Etiologie

Orice tip de celulă din glanda pituitară poate suferi hiperplazie sau poate da naştere unei tumori. Dacă pacientul cu o tumoare hipofizară prezintă un efect de masă sau simptome atribuibile hormonilor hipofizari depinde de mărimea, rata de creştere şi caracteristicile secretoare ale tumorii. Care, dacă există, hormonii pe care tumora îi secretă este, în general,

o reflectare a tipului de celule din care a provenit tumora. Gigantismul şi acromegalia se datorează suprasecreţiei de hormon de creştere. Boala Cushing este condiţia excesului de glucocorticoizi care rezultă din suprasecreţia de ACTH hipofizar. Galactorea apare la pacienţii cu tumori secretoare de prolactină. Tumorile care secretă TSH, LH şi FSH sunt extrem de rare şi (în conformitate cu funcţia lor fiziologică) pot provoca hipertiroidism secundar, pubertate precoce sau, respectiv, hiperstimulare ovariană.

Fiziopatologia

Majoritatea adenoamelor hipofizare sunt de origine clonală: o singură celulă cu control al creşterii modificate şi reglarea feedback-ului dă naştere adenomului. Dovezile pentru implicarea mutaţiilor genetice în cauza adenoamelor hipofizare provin din apariţia sindroamelor tumorale hipofizare familiale. Se ştie că cel puţin patru sindroame diferite cauzate de mutaţii genetice definite cresc semnificativ incidenţa formării tumorii hipofizare: neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN-1), complexul Carney (CNC), sindromul McCune-Albright şi predispoziţia legată de proteina care interacţionează cu receptorul de hidrocarburi aril (AlP) la adenom hipofizar. Mutaţia genei supresoare tumorale MENIN este cauza de bază a MEN-1. După cum este tipic pentru genele supresoare de tumori, pierderea heterozigozităţii are ca rezultat formarea tumorii. Tumorile pituitare, precum şi tumorile pancreasului şi hiperplazia glandelor paratiroide sunt manifestări tipice la pacienţii cu MEN-1. Hiperplazia pituitară şi microadenoamele fac, de asemenea, parte din CNC. Un subgrup al acestor pacienţi adăposteşte o mutaţie în gena care codifică o subunitate a kinazei proteinei A, rezultând un răspuns modificat la factorii de reglare a creşterii. În sindromul McCune-Albright, gena GNAS1, care codifică o subunitate stimulatoare a proteinei G, este mutată şi face produsul proteic activ constitutiv. Astfel, nivelurile de adenozin monofosfat ciclic sunt crescute cronic în aceste celule, rezultând activarea genei hormonului constitutiv şi hiperplazia celulară. Pacienţii cu mutaţii AIP sunt predispuşi în principal la dezvoltarea tumorilor secretoare de hormon de creştere.

În afară de aceste sindroame rare, se crede că patogeneza adenoamelor hipofizare este un proces în mai multe etape analog mutaţiilor consecutive bine descrise necesare pentru inducerea carcinoamelor de colon. S-a demonstrat că mai mulţi factori cunoscuţi sau propuşi contribuie la transformarea celulelor pituitare (de exemplu, GNAS1, PTTG).

Manifestări clinice

Figura 19-12 rezumă manifestările clinice legate de efectele de masă. Hemianopia bitemporală este defectul clasic al câmpului vizual la un pacient cu o masă hipofizară în expansiune (vezi Figura 19-12, panoul C). Apare deoarece fibrele încrucişate ale tractului optic, care se află direct deasupra glandei pituitare şi inervează partea retinei responsabilă de vederea temporală, sunt comprimate de tumoră. Cu toate acestea, în practică, se observă o mare varietate de defecte ale câmpului vizual, reflectând natura imprevizibilă a direcţiei şi extinderii creşterii tumorii, precum şi variabilitatea anatomică. Manifestările clinice ale excesului de hormoni sunt discutate în continuare.

Dureri de cap

A. Întinderea durei prin tumoră

Defecte ale câmpului vizual

Fibre retiniene nazale comprimate de tumoră

Paralizii ale nervilor cranieni şi epilepsie a lobului temporal

Extinderea laterală a tumorii

Rinoreea lichidului cefalorahidian

Extinderea în jos a tumorii

FIGURA 19-12 Diverse simptome ale tumorii hipofizare. Durerile de cap sunt rareori cauzate de hidrocefalie. Defectele câmpului vizual cauzate de extinderea tumorii sunt reprezentate grafic cu perimetrul Goldmann. (Redesenat, cu permisiunea, din Wass JAH. Hipopituitarism. În: Besser GM et al, eds. Clinical Endocrinology: An Illustrated Text. Gower, 1987.)

Indiferent dacă o tumoare hipofizară produce hormoni, infarctul sau hemoragia în masa în expansiune poate distruge glanda pituitară normală. Acest lucru lasă pacientul fără unul sau mai mulţi hormoni hipofizari. Manifestările clinice rezultate sunt luate în considerare mai târziu în discuţia despre panhipopituitarism.

Prolactinom

Hiperprolactinemia este cea mai frecventă tulburare a hipofizei anterioare şi are multe cauze (Tabelul 19-6). Hiperprolactinemia patologică, cauzată de adenoamele secretoare de prolactină (prolactinoame) sau alte stări clinice care duc la niveluri crescute de prolactină, cum ar fi hipotiroidismul primar sau terapia medicamentoasă care blochează receptorii dopaminergici, trebuie să fie diferenţiată de hiperprolactinemia fiziologică a sarcinii şi alăptării. Aproximativ 40% dintre adenoamele hipofizare găsite în autopsii sunt prolactinoame. Majoritatea pacienţilor nu au prezentat simptome de microadenoame şi au murit din cauze care nu au legătură.

TABELUL 19-6 Cauzele hiperprolactinemiei.

Cauze fiziologice

Sarcina

Alăptarea, alăptarea

Stresul (de exemplu, fizic, psihologic)

Dormi

Exercita

Coitus

Boala hipotalamica

Tumora (de exemplu, metastaze, craniofaringiom, disgerminom, meningiom, chist Rathke, gliom, hamartom, extensie supraselară a masei hipofizare)

Boală infiltrativă (de exemplu, sarcoidoză, tuberculoză, histiocitoză X, granulom)

Pseudotumor cerebral

Radiaţiile craniene

Traumatisme (secţiunea tulpinii pituitare, chirurgie selar, traumatism cranian)

Boala pituitară

Prolactinom, macroadenom (compresiv), masa paraselar, macroprolactinemie)

Acromegalie

boala Cushing

Sindromul sella goală

Alte tumori (de exemplu, metastaze, adenom nefuncţional, adenom gonadotrop, meningiom)

Boală infiltrativă (de exemplu, sarcoidoză, granulom cu celule gigantice, tuberculoză)

Hipofizita limfocitara

Droguri

Antagonişti ai receptorilor dopaminergici (de exemplu, neuroleptice cum ar fi clorpromazina, flufenazina, haloperidol, metoclopramidă, perfenazina, promazină, prometazina, risperidonă, tioridazină, tioxantene, trifluoperazină)

Alte medicamente

Anticonvulsivante (de exemplu, fenitoină)

Antidepresive (triciclice (de exemplu, amitriptilină, clorimipramină), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu, fluoxetină)

Antihipertensive (de exemplu, labetolol, metildopa, rezerpină, verapamil) Opioide (de exemplu, heroină, metadonă, morfină, apomorfină)

antihistaminice H2 (cimetidină, ranitidină)

Tulburări sistemice

Boala cronică de rinichi

Ciroză

Piept (de exemplu, manipularea sânilor, leziuni ale peretelui toracic, neurogene

[herpes zoster], leziuni ale măduvei spinării, intervenţii chirurgicale, traumatisme)

Crize epileptice

Sindromul ovarului polichistic

Pseudocheză

Idiopat

Genetic

Inactivarea mutaţiei receptorului de prolactină

Datele de la Kaiser U et al. Fiziologia hipofizară şi evaluarea diagnostică. În: Melmed S et al, eds. Manual de endocrinologie Williams, ed. a 13-a. Elsevier, 2016.

Pacienţii cu macroadenoame secretoare de prolactină prezintă în general simptome de efect de masă, în timp ce cei cu microadenoame pot dezvolta simptome legate de efectele hormonale, fie din acţiunile directe ale prolactinei (galactoree la 30-80% dintre femei şi până la 33% dintre bărbaţi), fie din efectele inhibitoare ale prolactinei asupra axiitalo-hipotalamo-pituală. Disfuncţia de reproducere rezultată se prezintă variabil: amenoree, menstruaţii neregulate, sau menstruaţii cu infertilitate la femei şi scăderea libidoului şi impotenţă sau infertilitate parţială sau totală la bărbaţi.

Scăderea densităţii osoase este o altă consecinţă comună a hiperprolactinemiei care rezultă din hipogonadism şi poate, de asemenea, efectele directe prolactinei asupra osului.

Adenom secretor de hormon de creştere

Tumorile secretoare de GH dau naştere la sindroame de gigantism sau acromegalie, în funcţie de dezvoltarea înainte sau după închiderea epifizelor. Descoperirile clinice în gigantism şi acromegalie sunt rezumate în Tabelul 19-7 şi reflectă o combinaţie a efectelor asemănătoare insulinei ale hormonului, care favorizează visceromegalia şi efectele contrareglatoare, care promovează intoleranţa la glucoză.

TABELUL 19-7 Constatări clinice şi de laborator la pacienţii cu acromegalie.

Constatare clinică

Creştere acrală recentă, mărire acrală

Modificări tipice ale feţei

Umflarea ţesuturilor moi (tampă de vindecare, mâini, ţesut subcutanat al scalpului)

Transpiraţie excesivă

Sindromul de tunel carpian

Malocluzie

Noi etichete de piele

Hipertensiune arterială

Durere de cap

Defecte de câmp vizual cu tumori mari

Guşă

Simptomele altor deficienţe hormonale secundare (oboseală,

letargie, slăbiciune, scăderea libidoului, oligomenoree)

Constatări de laborator şi imagistică

Creşterea glicemiei a jeun, toleranţă anormală la glucoză, diabet

hiperrolactinemie

Hiperfosfatemia

Creşterea volumului sellei, tumoră pituitară

Alte deficienţe hormonale secundare cu tumori mari (testosteron scăzut, cortizol, hormon tiroidian)

Adenom hipofizar secretor de ACTH (boala Cushing)

Secreţia de cortizol în exces ca urmare a supraproducţiei de ACTH de către un adenom hipofizar (numit boală Cushing) este cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing spontan (vezi capitolul 21). Adenoamele hipofizare secretoare de ACTH sunt de opt ori mai frecvente la femei decât la bărbaţi şi trebuie diferenţiate de efectele CRH sau ACTH care

apar din exteriorul hipotalamusului şi respectiv al hipofizei şi din hipercortizolismul datorat adenoamelor suprarenale şi carcinoamelor.

Simptomele şi semnele adenoamelor hipofizare secretoare de ACTH sunt o consecinţă atât a efectelor de masă locale, similare cu cele discutate anterior pentru alte tipuri de tumori hipofizare, cât şi a efectelor supraproducţiei de cortizol de către glanda suprarenală, aşa cum sa discutat în capitolul 21. Sindromul Nelson este progresia rapidă a unui acth-secret, care se observă deseori după piturenomia secretă bilaterală. pentru a controla simptomele excesului de cortizol. Odată cu apariţia regimurilor viguroase de substituţie cu glucocorticoizi, a chirurgiei hipofizare transsfenoidale şi a radioterapiei, incidenţa acestei complicaţii a scăzut foarte mult.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce este un adenom hipofizar?

Ce îi aduce pe pacienţii cu adenom hipofizar la atenţia medicală?

Care sunt cele mai frecvente forme de adenom hipofizar?

Cum se dezvoltă un adenom hipofizar?

HIPOPIITUITARISM

Panhipopituitarismul este sindromul rezultat din pierderea completă a tuturor hormonilor secretaţi de glanda pituitară. Hipopituitarismul se referă la pierderea unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Tabelul 19-8 enumeră cauzele hipopituitarismului.

TABELUL 19-8 Cauzele hipopituitarismului.

Necroza ischemică a hipofizei

Necroza postpartum (sindrom Sheehan)

Leziuni la cap

Boală vasculară, asociată frecvent cu diabetul zaharat

Neoplasme care implică sella turcică

Adenom nefuncţional

Craniofaringiom

Cordomul supraselar

Histiocitoza X (granulom eozinofil; boala Hand-Schuller-Christian)

Chisturi intraselare

Leziuni inflamatorii cronice

Tuberculoză, sifilis, sarcoidoză

Hipofizită legată de imunoterapia cancerului

boli infiltrative

amiloidoza

Hemocromatoza

Mucopolizaharidoze

Mutaţii genetice

Parte dintr-un sindrom

PITX2, HESX1, LHX3, LHX4

Rezultă deficit hormonal combinat sau izolat

PROP1, PITI (deficit combinat de hormoni hipofizari)

TPIT (deficit de ACTH), DAX1 (hipogonadism hipogonadotrop)

Genele hormonale (de exemplu, POMC pentru proopiomelanocortin şi TSHB pentru TSH [subunitatea J)

Prohormon convertazele (PC/)

Eliberarea genelor receptorilor hormonali (de exemplu, TRH-R, GnRH-R)

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds. Patologia concisă, ed. a III-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.

Prezentare clinică

Complexul de simptome în hipopituitarism variază în funcţie de amploarea şi durata bolii. Indiferent de cauza subiacentă, în formele necongenitale de hipopituitarism, deficienţa de GH apare adesea ca cea mai precoce devianţă hormonală, urmată de deficienţe de ACTH şi gonadotropină (LH şi FSH) şi, în final, deficienţa de TSH. În unele cazuri, panhipopituitarismul este de debut brusc (de exemplu, cauzat de infarct hipofizar sau traumatism). Aceşti pacienţi pot dezvolta rapid două situaţii care pot pune viaţa în pericol ca o consecinţă a pierderii ACTH şi vasopresină. În primul rând, deoarece pacientul nu este în măsură să creeze un răspuns la stres din cauza lipsei secreţiei de glucocorticoizi stimulaţi de ACTH, chiar şi stresul relativ uşor poate fi letal. În al doilea rând, un pacient care nu poate menţine aportul de apă va fi incapabil să compenseze diureza masivă asociată cu

deficienţa de vasopresină (diabet insipid). Astfel, pacientul va deveni rapid în comat ca urmare a pierderii profunde de apă şi a complicaţiilor deshidratării şi hiperosmolarităţii. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor cu diabet insipid reuşesc să compenseze pierderea de volum printr-un aport crescut de lichide, cu excepţia cazului în care există o tulburare concomitentă a centrilor hipotalamici ai setei.

În alte cazuri, insuficienţa hipofizară se dezvoltă mai insidios (de exemplu, de la distrugerea progresivă a glandei pituitare de către o tumoră nesecretoare sau ca urmare a radioterapiei hipofizare). În multe dintre aceste cazuri de panhipopituitarism cu dezvoltare lentă, pacientul vine la asistenţă medicală cu plângeri legate de funcţiile reproductive (amenoree la femei; infertilitate sau disfuncţie erectilă la bărbaţi) cauzate de deficienţa de LH şi FSH. Alţi pacienţi au plângeri nespecifice (de exemplu, letargie sau obiceiuri intestinale alterate), probabil legate de dezvoltarea treptată a hipotiroidismului (din deficienţa de TSH). Panhipopituitarismul poate fi demascat numai atunci când pacientul răspunde slab în timpul unei alte urgenţe medicale fără legătură, din cauza incapacităţii de a genera un răspuns de stres de protecţie din cauza unui ACTH şi a deficitului de glucocorticoizi în consecinţă.

Etiologie

Panhipopituitarismul cu debut brusc se datorează, de obicei, perturbării traumatice a tulpinii hipofizare, infarctului şi hemoragiei într-o tumoare hipofizară sau distrugerii ischemice a hipofizei după hipotensiune arterială sistemică (de exemplu, sindromul Sheehan, hipopituitarism postpartum după pierderea masivă de sânge la naştere). De asemenea, au fost raportate o serie de cauze genetice rare (vezi Tabelul 19-8 şi Figura 19-4).

Hipopituitarismul a urmat imunoterapia pentru cancer, care poate duce la hipofizită şi pierderea mai multor funcţii ale hormonului hipofizar anterior. Spre deosebire de hipofizita sporadică, diabetul insipid nu este niciodată observat la aceşti pacienţi. Hipipituitarismul dobândit treptat se datorează cel mai adesea extinderii tumorilor hipofizare sau apare ca o complicaţie a radioterapiei pentru tumorile cerebrale.

Fiziopatologia

Caracteristica biochimică a hipopituitarismului este nivelurile scăzute de hormoni hipofizari în faţa produşilor de organe inferioare ale uneia sau mai multor componente ale axelor neuroendocrine care implică pituitarismul. Prin contrast, insuficienţa primară a organului final are ca rezultat niveluri compensatorii ridicate ale hormonilor hipofizari relevanţi.

O altă diferenţă biochimică între insuficienţa primară a organului terminal şi insuficienţa endorgan secundară hipopituitarismului este că nu toate funcţiile organului terminal sunt controlate în mod egal de hipofizar. În cazul cortexului suprarenal, de exemplu, deşi secreţia de mineralocorticoizi poate fi stimulată de ACTH, aceasta nu este dependentă de aceasta.

Ambele distincţii biochimice între insuficienţa primară de organ şi insuficienţa hipofizară au implicaţii clinice importante. De exemplu, hiperpigmentarea apare în insuficienţa suprarenală primară, deoarece mai multe peptide derivate din POMC (MSH, ACTH) stimulează pigmentarea pielii prin legarea la receptorul melanocortin-1 (MC1R). Deoarece nivelurile de peptide derivate din POMC nu sunt crescute în insuficienţa hipofizară şi hipotalamică, hiperpigmentarea nu are loc. În mod similar, simptomele insuficienţei suprarenale secundare bolii hipofizare pot fi mai subtile decât în cazul insuficienţei suprarenale primare, deoarece o parte semnificativă a producţiei de mineralocorticoizi este păstrată chiar şi în absenţa ACTH (vezi capitolul 21).

În cazul traumatismelor şi secţiunii tulpinii hipofizare, este de remarcat faptul că hipopituitarismul se poate îmbunătăţi în timp, pe măsură ce edemul local se diminuează şi se restabilind un anumit grad de integritate a tulpinii pituitare cu legătura sa cu hipotalamusul. Uneori, totuşi, aceste simptome şi semne se pot agrava în timp pe măsură ce puţinele celule sau conexiuni intacte reziduale se pierd.

În special, leziunile care deconectează hipofiza de hipotalamus duc la deficienţe ale majorităţii hormonilor hipofizari anteriori, cu excepţia prolactinei. Într-adevăr, secreţia de prolactină este de obicei păstrată sau crescută deoarece este singurul hormon hipofizar reglat de inhibarea hipotalamică tonică.

Manifestări clinice

Simptomele şi semnele hipopituitarismului depind de amploarea şi durata deficienţelor specifice hormonului hipofizar şi de starea clinică generală a pacientului. Astfel, o deficienţă relativă de vasopresină poate fi compensată prin creşterea aportului de apă; insuficienţa suprarenală poate să nu se manifeste până când pacientul nu trebuie să monteze un răspuns la stres. Hipotiroidismul se poate manifesta treptat de-a lungul lunilor din cauza timpului de înjumătăţire relativ lung şi a rezervorului mare de hormon tiroidian disponibil în mod normal în glandă.

Manifestările clinice ale hipopituitarismului sunt cele ale sindroamelor de deficit de organ terminal. Cele mai importante sunt insuficienţa suprarenală, hipotiroidismul şi diabetul insipid. Mai puţin cruciale, dar adesea cele mai sensibile indicii ale prezenţei bolii pituitare, sunt amenoreea la femei şi infertilitatea sau impotenţa la bărbaţi.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele mai frecvente cauze ale panhipopituitarismului?

Cum vin pacienţii cu panhipopituitarism la asistenţă medicală?

Cum aţi determina ce terapie de substituţie este necesară pentru un pacient cu panhipopituitarism?

DIABET INSIPIDUS

Diabetul insipid este un sindrom de poliurie rezultat din incapacitatea de a concentra urina şi, prin urmare, de a conserva apa ca urmare a lipsei acţiunii vasopresinei.

Prezentare clinică

Prezentarea clinică iniţială a diabetului insipid este poliuria care persistă în circumstanţe care ar duce în mod normal la scăderea producţiei de urină (de exemplu, deshidratare), însoţită de sete. Adulţii se pot plânge de urinare frecventă noaptea (nicturie), iar copiii pot prezenta enurezis (enurezis). Nu apar alte simptome dacă pacientul este capabil să menţină un aport de apă proporţional cu pierderea de apă. Volumul de urină produs în absenţa totală a vasopresinei poate ajunge la 10-20 L/zi. Astfel, în cazul în care capacitatea pacientului de a menţine acest grad de aport de lichide ar fi compromisă (de exemplu, deteriorarea centrilor hipotalamici de reglare a setei), se poate dezvolta deshidratarea şi poate progresa rapid spre comă.

Etiologie

Diabetul insipid poate rezulta din (1) boli ale SNC (diabetul insipid central), care afectează sinteza sau secreţia de vasopresină; (2) boli ale rinichilor (diabet insipid nefrogen), cu pierderea capacităţii rinichilor de a răspunde la vasopresina circulantă prin reţinerea apei; sau (3) sarcină, cu un clearance metabolic probabil crescut al vasopresinei. Atât în diabetul insipid central, cât şi în cel nefrogen, urina este hipotonică. Cele mai frecvente cauze centrale sunt traumatismele craniene accidentale, tumora intracraniană (de exemplu, craniofaringiomul) şi starea postoperatorie intracraniană. Tabelul 19-9 enumeră cauzele mai puţin frecvente. Diabetul insipid nefrogen poate fi familial sau cauzat de leziuni renale de la o varietate de medicamente. Sindroamele asemănătoare diabetului insipid pot rezulta din sarcină sau din alte cauze. Adevăratul diabet insipid nefrogen trebuie să se distingă de o diureză osmotică (şi, prin urmare, rezistentă la vasopresină). De asemenea, spălarea gradientului osmotic interstiţial medular, care este necesar pentru concentrarea urinei, poate apărea cu diureza prelungită rezultată din orice cauză şi poate fi confundată cu diabetul insipid adevărat. În ambele cazuri (diureza osmotică şi spălarea medulară), urina este mai degrabă hipertonă sau izotonă decât hipotonă. În cele din urmă, polidipsia primară extremă (bea cantităţi excesive de apă, adesea din cauza unei tulburări psihice) are ca rezultat un volum adecvat de mare de urină diluată şi un nivel scăzut de vasopresină în plasmă, mimând astfel adevăratul diabet insipid central.

TABELUL 19—9 Cauzele diabetului insipid central şi nefrogen.

Diabet insipid central (hipofizar).

Dobândit

Traumatisme craniene, chirurgie pituitară

Neoplasme (craniofaringiom, adenom hipofizar supraselar, disgerminom, meningiom, cancer pulmonar sau mamar metastatic, limfom, leucemie)

Granuloame (sarcoidoză, histiocitoză)

Infecţii (meningită cronică, encefalită virală, toxoplasmoză)

Inflamaţie (hipofizită limfocitară, granulomatoză cu poliangeită, lupus eritematos sistemic [LES], sclerodermie)

Vascular (sindrom Sheehan, anevrism, encefalopatie hipoxică)

Gestaţională (al doilea şi al treilea trimestru de sarcină)

Toxine

Idiopat

Malformaţie congenitală

Tulburări genetice (de exemplu, mutaţie în gena vasopresinei [autosomal dominant], sindrom Wolfram)

Diabetul insipid nefrogen

Dobândit

Medicamente (de exemplu, aminoglicozide, amfotericină B, cisplatină, demeclociclină, foscarnet, litiu, rifampină)

Metabolice (hipercalcemie, hipercalciurie, hipokaliemie)

Obstructie (ureter sau uretra)

Vascular

Drepanocită şi trăsătură

Ischemie (necroză tubulară acută)

Granuloame (de exemplu, sarcoidoză)

Neoplasme (de exemplu, sarcom)

Infiltraţie (de exemplu, amiloidoză)

Tulburări genetice

Idiopat

Modificat, cu permisiune, din Robertson GL Disorders of the neurohipophysis. În: Kasper D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 19-a. McGraw-Hill, 2015.

Fiziopatologia

Diabet insipid central

Diabetul insipid central poate fi permanent sau tranzitoriu, reflectând istoria naturală a tulburării de bază (vezi Tabelul 19-9). Doar aproximativ 15% din celulele hipotalamusului care secretă vasopresină trebuie să fie intacte pentru a menţine echilibrul fluidelor în condiţii normale. Simpla distrugere a hipofizei posterioare nu cauzează pierderi neuronale suficiente pentru a avea ca rezultat diabet insipid permanent. Mai degrabă, trebuie să apară şi distrugerea hipotalamusului sau cel puţin a unei părţi din tractul supraoptic-hipofizic.

O constatare mai frecventă este boala tranzitorie rezultată din leziuni acute cu şoc neuronal şi edem (de exemplu, post-infarct sau post-traumă), care duce la încetarea secreţiei de vasopresină cu o reluare ulterioară a secreţiei suficiente de vasopresină pentru a rezolva simptomele, fie din cauza recuperării neuronale, fie a rezoluţiei edemului cu restabilirea integrităţii neurovasculare hipotalalice.

Diabet insipid nefrogen

Diabetul insipid nefrogen familial este rezultatul unui defect generalizat fie în clasa V2 de receptori de vasopresină, fie în canalul de apă aquaporin-2 al canalelor colectoare renale.

Diabetul insipid nefrogen indus de medicamente pare să rezulte din sensibilitatea receptorului de vasopresină la litiu, fluor şi alte săruri. Acest lucru apare la 12-30% dintre pacienţii trataţi cu aceste medicamente. Este, în general, reversibilă la încetarea expunerii la medicamentul ofensator (vezi Tabelul 19-9).

Sindroame asemănătoare diabetului insipid

Există mai multe sindroame asemănătoare diabetului insipid. De exemplu, diabetul insipid este o complicaţie rară a sarcinii care pare să rezulte din vasopresinaza excesivă în plasmă. Această enzimă, care degradează selectiv vasopresina, este probabil eliberată din placentă. Un semn distinctiv al acestei entităţi este că este inversat prin administrarea de acetat de desmopresină analog al vasopresinei, care este rezistent la degradarea de către enzimă.

Manifestări clinice

Diabetul insipid trebuie distins de alte cauze de poliurie şi hipernatremie (Tabelul 19-10). Semnul distinctiv al diabetului insipid este urina diluată, chiar şi în faţa hipernatremiei. Testarea cu joja a urinei pentru glucoză distinge diabetul zaharat. Condiţiile în care diureza osmotică este responsabilă de poliurie pot fi diferenţiate de diabetul insipid prin osmolalitatea normală sau crescută a urinei. Polidipsia primară se distinge prin prezenţa hiponatremiei, în timp ce în diabetul insipid, sodiul seric ar trebui să fie normal sau crescut. În polidipsia primară, ingestia necontrolată de apă în exces conduce la poliurie, în timp ce în diabetul insipid, hipertonicitatea stimulează setea.

TABELUL 19—10 Cauze majore ale hipernatremiei: clasificare şi afecţiuni clinice.

Modificat, cu permisiune, din Petrina R et al, Fluids and electrolytes. În: Tinţinalli JE et al, eds. Medicina de urgenţă a lui Tintinalli: un ghid cuprinzător de studiu, ed. a 8-a. McGraw-Hill, 2016,

Distingerea diabetului insipid central de diabetul nefrogen depinde în cele din urmă de o determinare a răspunsului la vasopresina injectată, cu o scădere dramatică a volumului urinei şi creşterea osmolalităţii urinei în primul şi puţină sau deloc modificarea în cea din urmă. În diabetul insipid central, nivelurile circulante de vasopresină sunt scăzute pentru o anumită osmolalitate plasmatică, în timp ce în diabetul insipid nefrogen, acestea sunt ridicate.

Poliuria în diabetul insipid nefrogen rezultă din incapacitatea de a conserva apa în nefronul distal din cauza lipsei canalelor de apă dependente de vasopresină. Aceste canale, care se află în veziculele din citoplasma celulelor ductului colector, sunt în mod normal inserate în membrana plasmatică apicală ca răspuns la stimularea vasopresinei, permiţând o reabsorbţie crescută a apei. Până la 13% din volumul filtratului glomerular poate fi recuperat în acest mod.

În diabetul insipid de origine centrală sau nefrogenă, dacă pacientul nu poate menţine un aport suficient de apă pentru a compensa poliuria, se dezvoltă deshidratare cu hipernatremie. Hipernatremia duce la o serie de manifestări neurologice, inclusiv obtudarea progresivă (scăderea răspunsului la stimuli verbali şi fizici), mioclonie, convulsii, deficite focale şi comă. Aceste manifestări neurologice rezultă din contracţia celulară şi pierderea de volum ca urmare a forţelor osmotice, uneori complicate de hemoragie intracraniană din cauza întinderii şi ruperii vaselor mici de sânge. Cu excepţia modificărilor structurale, cum ar fi cele care duc la hemoragie, consecinţele neurologice ale hipernatremiei sunt reversibile la rezolvarea tulburării metabolice de bază.

Cursul în timp al hipernatremiei este o variabilă importantă în dezvoltarea simptomelor neurologice, deoarece, în timp, neuronii generează „osmoli idiogeni" (adică, aminoacizi şi alţi metaboliţi care servesc la ridicarea osmolalităţii intracelulare la nivelul din sânge şi, prin urmare, la minimizarea transferurilor de lichid din celulele creierului). Astfel, cu cât hipernatremia se dezvoltă mai lent, cu atât este mai puţin probabil să apară complicaţiile neurologice rezultate din deplasările fluidelor din creier sau dintr-o catastrofă vasculară.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce indicii ar sugera diabet insipid la un pacient nou?

Cum aţi pune un diagnostic definitiv de diabet insipid?

Care sunt diferenţele fiziopatologice dintre diabetul insipid central şi cel nefrogen?

SINDROMUL DE SECREŢIE NEPOTRIVĂ DE VASOPRESINĂ (SIADH)

Sindromul secreţiei inadecvate de ADH (vasopresină) (SIADH) este una dintre numeroasele cauze ale unei stări hipotonice (Tabelul 19-11). SIADH se datorează secreţiei de vasopresină în exces faţă de ceea ce este adecvat pentru hiperosmolalitate sau depleţie de volum intravascular.

TABEL 19—11 Sindroame hipotonice.

Ingestia excesivă de apă

Scăderea excreţiei de apă

Scăderea livrării de soluţie la segmentele de diluare

Foame

Potomania berii

Exces de vasopresină

Sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH)

Secreţia de vasopresină indusă de medicamente

Exces de vasopresină cu scăderea eliberării distale de solut

Insuficienţă cardiacă

Ciroza hepatică

Sindromul nefrotic

Deficitul de cortizol

Hipotiroidismul

Utilizare diuretică

Insuficienţă renală

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, din Reeves BW et al. Hipofiza posterioară şi metabolismul apei. În: Wilson JD et al, eds. Manual de endocrinologie Williams, ed. a 9-a. Saunders, 1998. Copyright © Elsevier.

PREZENTARE CLINICĂ

Manifestarea clinică cardinală a SIADH este hiponatremia fără edem.

În funcţie de rapiditatea debutului şi de severitate, consecinţele neurologice ale hiponatremiei includ confuzie, letargie şi slăbiciune, mioclon, asterixis, convulsii generalizate şi comă.

ETIOLOGIE

O varietate de tumori secretoare de vasopresină, tulburări ale SNC, tulburări pulmonare şi medicamente au fost asociate cu SIADH (Tabelul 19-12). Prin urmare, merită menţionat că neuronii hipotalamici şi hipofiza posterioară nu sunt întotdeauna sursa secreţiei de vasopresină. De fapt, hipotalamusul şi hipofizarul reprezintă niveluri crescute de vasopresină la doar o treime dintre pacienţii cu SIADH şi este important să se considere SIADH nu neapărat ca o tulburare a sistemului hipotalamo-hipofizar. Mai multe tulburări metabolice pot produce hiponatremie şi trebuie investigate şi excluse înainte de a putea fi pus diagnosticul de SIADH adevărat. În special, insuficienţa suprarenală şi hipotiroidismul sunt adesea asociate cu hiponatremie. În aceste condiţii, deficitul de sodiu şi depleţia volumului ulterioară declanşează secreţia de vasopresină. Hiponatremia care însoţeşte tulburările SNC este cauzată fie de SIADH, fie de pierderea de sare cerebrală (CSW) cu o eliberare crescută de peptide natriuretice (de exemplu, BNP, ANP). O diferenţă majoră între aceste două tulburări este în volumul extracelular total, care este crescut în SIADH şi redus în CSW.

TABELUL 19-12 Cauzele SIADH

Tumori

Carcinom pulmonar (în special de tip cu celule mici)

Alte carcinoame: duoden, pancreas, vezica urinara, ureter, prostata, ovar

Leucemie, limfom

Timom, mezoteliom, adenom bronşic, carcinoid, sarcom Ewing

Tulburări ale SNC

Leziuni de masă: tumori, abces cerebral, hematom, malformaţii congenitale

Infecţii: encefalită, meningită (bacteriană sau virală), infecţie oportunistă a SNC legată de SIDA

Ocluzii cerebrale, hemoragie, tromboză sinusală cavernosă

Atrofie cerebrală senilă

Hidrocefalie

Traumă la cap

Delirium tremens

Psihoza acuta

Boli demielinizante si degenerative (scleroza multipla, scleroza laterala amiotrofica)

Boală inflamatorie (sindrom Guillain-Barre, neuropatie periferică)

Tulburări pulmonare

Infecţii: tuberculoză, pneumonie (bacteriană sau virală), abces, cavitaţie (de exemplu, aspergiloză)

Insuficienţă respiratorie acută

Ventilaţie cu presiune pozitivă

Droguri

Vasopresină, acetat de desmopresină

Clorpropamida

Clofibrat

Carbamazepină

Antidepresive: triciclice, inhibitori ai monoaminooxidazei, inhibitori ai recaptării serotoninei

Altele: vincristină, vinblastină, ciclofosfamidă, fenotiazine, nicotină, oxitocină (doză mare)

Metabolic

Porfirie acută intermitentă

Idiopat

Modificat, cu permisiune, de la Robertson GL. Tulburări ale neurohipofizei. În: Kasper D et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 19-a, McGraw-Hill, 2015.

FIziopatologie

Concentraţia de sodiu seric (şi, prin urmare, osmolaritatea) este determinată în mod normal de echilibrul dintre aportul de apă, administrarea de soluţi renali (o etapă necesară în excreţia apei) şi retenţia de apă a tubului renal distal mediată de vasopresină. Tulburările în oricare dintre aceste caracteristici ale echilibrului normal de sodiu sau factorii care le controlează pot duce la hiponatremie. Hiponatremia apare atunci când amploarea tulburării depăşeşte capacitatea mecanismelor homeostatice de a compensa disfuncţia. Astfel, simpla exces de apă este compensată în general de diureza renală cu apă. Excepţiile sunt (1) când ingestia de apă este extremă (mai mare decât cei aproximativ 18 L zilnic care pot fi excretaţi prin rinichi); sau (2) atunci când eliberarea de solut renal este limitată (de exemplu, în epuizarea sării), limitând astfel capacitatea rinichiului de a excreta apă liberă.

În stările hipoadrenale, pierderea renală de sodiu rezultată din lipsa de aldosteron are două consecinţe. Cel mai important, depleţia de volum ca o consecinţă a pierderii renale de sodiu are ca rezultat eliberarea de vasopresină; deşi stimulul principal pentru secreţia de ADH este o osmolaritate plasmatică crescută, eliberarea de ADH este, de asemenea, stimulată de volumul intravascular scăzut. În al doilea rând, scăderea livrării de soluţi renali afectează capacitatea rinichiului de a excreta o încărcătură de apă atunci când ingestia de apă depăşeşte pierderea de apă nonrenală.

În hipotiroidism, atât eliberarea de soluţi renali, cât şi funcţia osmostatului la care este cuplată secreţia de vasopresină par a fi afectate, rezultând hiponatremie.

Cauzele adevărate ale hiponatremiei, inclusiv SIADH, trebuie, de asemenea, distinse de aşa-numita pseudohiponatremie. Pseudohiponatremia apare în două grupe de afecţiuni (Tabelul 19-13). În primul rând, există acelea în care infuzia de soluţii hiperosmolare (de exemplu, glucoză) trage apa din celule, diluând astfel sodiul. Caracteristica cheie a acestor afecţiuni este hiponatremia fără hipoosmolalitate. În al doilea rând, pseudohiponatremia apare atunci când fracţia neapoasă a plasmei este mai mare decât în mod normal. Sodiul se echilibrează numai cu, şi este reglat în, fracţia apoasă a plasmei, iar calculele concentraţiei serice de sodiu sunt de obicei corecte pentru volumul total al plasmei, deoarece fracţia neapoasă a volumului plasmei este în mod normal neglijabilă. În acele afecţiuni relativ rare în care fracţia neapoasă este semnificativă (de exemplu, stări hiperlipidemice severe, mielom cu celule plasmatice şi alte afecţiuni cu concentraţii serice de lipide sau proteine mai mari decât cele normale), sodiul calculat

concentraţia va fi, prin urmare, înşelător de scăzută.

TABELUL 19-13 Cauzele pseudohiponatremiei.

Hiponatremie cu osmolalitate plasmatică crescută

Hiperglicemie

Administrare de manitol

Administrare de glicerol

Hiponatremie cu osmolalitate plasmatică normală

Hiperproteinemie marcată (de exemplu, mielom plasmatic)

Hiperlipidemie marcată

Chirurgie de prostată, cu utilizarea lichidului irigator care conţine glicină sau sorbitol

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, din Butterworth JF et al. Managementul pacienţilor cu tulburări de lichide şi electroliţi. În: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. a 5-a ed.. McGraw-Hill, 2013.

Mecanismele fiziopatologice din spatele majorității cazurilor de SIADH nu sunt bine înțelese. S-a propus că aportul baroreceptor din plămân este afectat în acele tulburări pulmonare care au ca rezultat SIADH. Se presupune că leziunile SNC care cauzează SIADH întrerup căile neuronale care inhibă vasopresina. Indiferent de mecanism, în majoritatea cazurilor hiponatremia SIADH este limitată parțial de secreția de peptidă natriuretică atrială. Astfel, hiponatremia severă se dezvoltă numai atunci când aportul de apă este relativ crescut, iar formarea edemului este rară. Cea mai simplă terapie este restrângerea aportului liber de apă și, în cazul leziunilor SNC sau pulmonare, tratamentul bolii de bază.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale SIADH sunt parțial determinate de natura și evoluția oricărei tulburări de bază (de exemplu, SNC sau boală pulmonară), de gravitatea hiponatremiei și de rapiditatea cu care se dezvoltă hiponatremia. Indiferent de cauza sa, SIADH poate avea manifestări neurologice, inclusiv confuzie, asterixis, mioclon, convulsii generalizate și comă. Acestea apar ca urmare a deplasărilor fluidului osmotic și a edemului cerebral rezultat și a presiunilor intracraniene crescute; umflarea creierului este limitată de dimensiunea craniului. Mecanismele fiziologice de combatere a acestei umflături includ epuizarea osmolilor intracelulari, în special a ionilor de potasiu. Cu cât evoluția hiponatremiei este mai rapidă, cu atât este mai probabil să se dezvolte edem cerebral și creșterea presiunii intracraniene și ca complicațiile neurologice și hernia să conducă la leziuni permanente. Cu toate acestea, chiar și atunci când hiponatremia se dezvoltă lent, în cazuri extreme (de exemplu, sodiu seric <110 mEq/L) poate duce la convulsii și starea mentală alterată. Mielinoliza pontină centrală se poate dezvolta și poate provoca leziuni neurologice permanente la pacienții a căror hiponatremie este corectată prea rapid.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce condiții sunt asociate cu SIADH?

Cum ați deosebi SIADH de alte cauze de hiponatremie?

Care sunt consecințele neurologice ale SIADH și cum pot fi prevenite?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 780-82 pentru răspunsuri)

CAZUL 101

O femeie de 53 de ani a venit la clinică pentru a obține ajutor pentru a-și gestiona greutatea. Este supraponderală încă din copilărie și a continuat să se îngrașească de-a lungul vieții sale de adult. Ea a încercat numeroase diete fără succes de durată. Ea pierde inițial în greutate, dar apoi o recăpătă după câteva luni. De altfel, este sănătoasă și nu ia niciun medicament. Alți membri ai familiei sunt, de asemenea, supraponderali sau obezi. Nu face exerciții fizice

regulate şi are un loc de muncă sedentar de birou. La examinare, ea are 5 picioare şi 3 inci înălţime şi cântăreşte 260 de lire sterline, cu un indice de masă corporală (IMC) de 46,2 (normal <25).

Întrebări

Cum se controlează greutatea corporală?

Cum este definită obezitatea?

Pentru ce condiţii medicale prezintă acest pacient un risc crescut ca urmare a obezităţii sale?

CAZUL 102

O femeie în vârstă de 30 de ani se prezintă la Urgenţe după ce a şters o maşină parcata. Ea spune că nu a văzut maşina decât după ce a lovit-o. Ea îşi neagă orice traumă, dar se plânge de dureri de cap. Ea afirmă că a avut dureri de cap în fiecare zi în ultimele 3 luni, iar aceasta este similară cu celelalte dureri de cap ale ei. Ea descrie durerea de cap ca o durere pulsantă frontală care este mai agravată când se culcă şi afirmă că o trezeşte ocazional din somn. Ea nu are antecedente medicale semnificative, nu ia medicamente şi neagă consumul de alcool, tutun şi droguri. La revizuirea sistemelor, ea observă menstruaţii neregulate, dar neagă alte plângeri. La examinare, ea pare să fie bine, cu semne vitale normale. Examenul ei neurologic este notabil pentru hemianopia bitemporală. La examinarea sânilor, galactorea este prezentă, dar fără mase. Restul examinării este neremarcabil.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Cum a apărut această condiţie?

Care este mecanismul patogenetic al hemianopiei bitemporale a acestui pacient? Durerile ei de cap?

Care este cauza menstruaţiei neregulate? Galactoreea ei?

CAZUL 103

O femeie de 31 de ani cu antecedente semnificative pentru starea macroadenomului hipofizar post-radioterapia se prezintă la clinică cu o plângere de amenoree. Înainte de diagnosticul de adenom hipofizar, a avut menstruaţii neregulate. Această neregulă a persistat, menstruaţia durând aproximativ 3 zile şi aparând aproximativ o dată la 1,5-2 luni. Cu toate acestea, în ultimele 4 luni, nu a avut menstruaţie. Ea neagă activitatea sexuală. La revizuirea sistemelor, ea observă oboseală progresivă şi 10 kilograme de creştere în greutate pe parcursul mai multor luni.

Macroadenomul hipofizar a fost tratat cu radioterapie acum 1 an. Ea a rămas fără îngrijiri medicale de la terminarea terapiei pentru că s-a mutat şi nu şi-a găsit încă un medic. Nu ia medicamente. La examinare, tensiunea arterială este de 100/60 mm Hg, iar ritmul cardiac este de 80 bpm. Examenul ei neurologic este normal, cu excepţia unei uşoare întârzieri în faza de relaxare a reflexelor tendinoase profunde. La examinarea capului şi gâtului, ea are părul castaniu oarecum aspru, fragil. Examenul gâtului nu evidenţiază guşă sau mase. Examenele pulmonare, cardiace şi abdominale nu arată nicio anomalie. Examenul pelvin evidenţiază organe genitale feminine normale, fără mase uterine sau ovariene. Un test de sarcină pe urină este negativ.

Întrebări

Care este cauza probabilă a acestui lucru şi de ce?

Pe baza istoricului şi a examinării fizice a acestui pacient, bănuiţi alte deficienţe hormonale? Dacă da, de ce?

De ce alte deficienţe hormonale ar trebui să vă îngrijoraţi la acest pacient? De ce ar putea fi asimptomatici în prezent?

CAZUL 104

Un bărbat de 54 de ani cu antecedente medicale semnificative pentru boală bipolară se prezintă la medicul său cu plângeri de poliurie. El afirmă că trebuie să se trezească de trei sau patru ori în fiecare noapte pentru a urina. El observă, de asemenea, sete frecventă. El neagă polifagia, urgenţa urinară, dificultatea de a iniţia urinare şi driblingul postmiccional. Istoricul său medical este notabil doar pentru boala bipolară. Are o istorie îndelungată de nerespectare a medicamentelor pentru boală, cu spitalizări frecvente atât pentru manie, cât şi pentru depresie, dar a fost stabil pe litiu în ultimele 6 luni. El neagă orice simptom de manie sau depresie în acest moment. Nu ia alte medicamente. Istoricul familiei sale este notabil pentru depresie şi abuz de substanţe, dar este negativ în rest. Pacientul are antecedente de abuz de polisubstanţe, dar a fost „curat şi sobru” în ultimele 6 luni.

La examinare, semnele vitale ale pacientului sunt în limite normale. Examenul cap-gât evidenţiază mucoase uşor uscate. Examenul rectal relevă o prostată normală, fără mase. Restul examinării sale nu este remarcabil. Analiza urinei relevă urina diluată fără glucoză sau alte anomalii. Electroliţii serici relevă un nivel uşor crescut de sodiu. Un diagnostic de diabet insipid este întreţinut.

Întrebări

Suspectaţi diabet insipid central sau nefrogen? De ce? Cum ai confirma diagnosticul?

Cum provoacă litiul diabet insipid?

Care este cauza poliuriei acestui pacient? Setea lui?

Ce s-ar putea întâmpla dacă acest pacient nu ar putea menţine un aport suficient de apă?

CAZUL 105

Un bărbat în vârstă de 75 de ani cu carcinom pulmonar cu celule mici terminale se prezintă la serviciul de urgenţă cu o stare psihică alterată. Soţia pacientului, care îl îngrijeşte acasă, afirmă că la început este destul de slab, necesitând asistenţă în toate activităţile vieţii de zi cu zi. În ultimele zile, a devenit din ce în ce mai letargic. Ea a avut grijă să-l hidrateze corespunzător, trezindu-l la fiecare 2 ore pentru a-i da apă de băut. Pofta de mâncare i-a fost slabă, dar ingeră de bunăvoie apa, consumând 2-3 litri pe zi. El ia morfină pentru durere şi dispnee.

La examinare, pacientul este un om alb cahectic cu detresă respiratorie uşoară. El este letargic, dar excitabil. El este orientat doar către persoană. Semnele vitale relevă o temperatură de 38 °C, tensiunea arterială de 110/60 mm Hg, frecvenţa cardiacă de 88 bpm, frecvenţa respiratorie de 18/min şi o saturaţie de oxigen de 96% la 3 L de oxigen. La examinarea cap-gât, pupilele sunt de 3 mm şi reactive, sclerele sunt anicterice, iar conjunctivele sunt roz. Membranele mucoase sunt umede. Gâtul este suplu. Există scăderea sunetelor respiratorii în câmpul pulmonar inferior stâng şi rafale în jumătatea superioară. Examenul cardiac arată bătăi regulate ale inimii fără murmur, galop sau frecare. Abdomenul este benign, fără mase. Extremităţile sunt fără edem, cianoză sau bâtă. Examenul neurologic evidenţiază doar reflexe Babinski pozitive bilaterale şi asterixis. Studiile de laborator arată un nivel de sodiu seric de 118 mEq/L.

Întrebări

Ce condiţii sunt asociate cu SIADH? Care sunt prezente la acest pacient?

Ce mecanism fiziopatologic produce SIADH?

Care este cauza letargiei, confuziei şi asterixisului acestui pacient?

Cum aţi trata hiponatremia acestui pacient?

REFERINŢE

General

Javorsky BR şi colab. Hipotalamus şi glanda pituitară. În: Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.

Obezitatea

Cornejo MP şi colab. Reglarea neuroendocrină a metabolismului. J Neuroendocrinol. 2016 iulie;28(7). [PMID: 27114114]

Ramachandrappa S et al. Abordări genetice pentru înţelegerea obezităţii umane. J Clin Invest. 2011

iunie;121(6):2080-6. [PMID: 21633175]

Wilson JL şi colab. O discuţie între ţesutul adipos, intestin, pancreas şi creier pentru a controla greutatea corporală. Celula Mol

Endocrinol. 2015 Dec 15;418(Pt 2):108-19. [PMID: 26316427]

Adenom hipofizar

Melmed S şi colab. Diagnosticul şi tratamentul hiperprolactinemiei: un ghid de practică clinică a Societăţii Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. 2011 februarie;96(2):273-88. [PMID: 21296991]

Molitch ME. Diagnosticul şi tratamentul adenoamelor hipofizare: o revizuire. JAMA. 7 februarie 2017;317(5):516-24. [PMID: 28170483]

Hipopituitarismul

Fernandez-Rodriguez E şi colab. Hipituitarismul subclinic. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 august;26(4):461-9. [PMID: 22863388]

Giordano M. Cauze genetice ale deficitului hormonal hipofizar izolat şi combinat. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Dec 2016;30(6):679-91. [PMID: 27974184]

Higham CE şi colab. Hipopituitarismul. Lancet. 2016 Nov 12;388(10058):2403-15. [PMID: 27041067]

Diabet insipid/Oxitocină

Fenske W şi colab. Revizuire clinică: starea actuală şi perspectivele viitoare în diagnosticul diabetului insipid: o revizuire clinică. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):3426-37. [PMID: 22855338]

Robertson GL. Diabetul insipid: diagnostic diferenţial şi management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):205-18. [PMID: 27156759]

Sindromul secreţiei inadecvate de ADH

Cuesta M şi colab. Sindromul antidiurezei inadecvate (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):175-87. [PMID: 27156757]

Verbalis JG şi colab. Diagnosticul, evaluarea şi tratamentul hiponatremiei: recomandări ale grupului de experţi. Am J Med. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. [PMID: 24074529]

CAPITOL

20

Boala tiroidiană

Nazanene H. Esfandiari, MD, & Stephen J. McPhee, MD

Glanda tiroida sintetizeaza hormonii tiroxina (T4) (prohormon) si triiodotironina (T3) (hormon activ), aminoacizi care contin iod care regleaza rata metabolica a organismului. Niveluri adecvate de hormon tiroidian sunt necesare la sugari pentru dezvoltarea normală a sistemului nervos central (SNC), la copii pentru creşterea şi maturizarea scheletului normal şi la adulţi pentru funcţionarea normală a mai multor sisteme de organe. Disfuncţia tiroidiană este una dintre cele mai frecvente tulburări endocrine întâlnite în practica clinică. Deşi nivelurile anormal de ridicate sau scăzute ale hormonilor tiroidieni pot fi tolerate pentru perioade lungi de timp, există de obicei simptome şi semne de disfuncţie tiroidiană evidentă.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE

ANATOMIE

Glanda tiroidă normală este o glandă fermă, brun-roşcat, netedă, formată din doi lobi laterali şi un istm central de legătură, situată în faţa traheei (Figura 20-1). Un lob piramidal de dimensiuni variabile se poate extinde în sus de la istm. Greutatea normală a tiroidei variază de la 10 g la 20 g. Este înconjurat de o capsulă fibroasă aderentă din care mai multe proiecţii fibroase se extind adânc în structura sa, împărţind-o în mulţi lobuli mici.

Tiroida este foarte vasculară şi are una dintre cele mai mari rate de flux de sânge per gram de ţesut din orice organ.

FIGURA 20-1 Tiroida umană. (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al, eds. Ganong's

Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

HISTOLOGIE

Din punct de vedere histologic, glanda tiroidă este formată din mulţi acini strâns, numiţi foliculi, fiecare înconjurat de capilare şi stromă. Fiecare folicul este aproximativ

sferică, căptuşită de un singur strat de celule epiteliale cuboidale şi umplută cu coloid, un material proteic compus în principal din tiroglobulină şi hormoni tiroidieni stocaţi. Când glanda este inactivă, foliculii sunt mari, celulele de căptuşeală sunt plate şi coloidul este abundent. Când glanda este activă, foliculii sunt mici, celulele de căptuşeală sunt cuboidale sau columnare, coloidul este puţin, iar marginile sale sunt festonate, formând lacune de reabsorbţie ('figura 20-2). Între foliculi sunt împrăştiate celulele parafoliculare (celule C), care secretă calcitonina, un hormon care inhibă resorbţia osoasă, deşi funcţia sa nu este de obicei semnificativă în reglarea homeostazei normale a calciului (vezi capitolul 17).

Figura 20-3 diagramează ultrastructura unei celule epiteliale foliculare. Celulele variază ca aspect în funcţie de gradul de activitate a glandei. Celula foliculară se sprijină pe o lamină bazală. Nucleul este rotund şi situat central. Citoplasma conţine mitocondrii, reticul endoplasmatic aspru şi ribozomi. Apexul are un aparat Golgi discret, granule secretoare mici care conţin tiroglobulină şi lizozomi şi fagozomi abundenţi. La vârf, membrana celulară este pliată în microvilozităţi.

FIGURA 20—3 Ultrastructura celulelor tiroidiene (schematică). Procesele de sinteza si iodarea tiroglobulinei sunt prezentate in stanga, iar reabsorbtia si digestia acesteia in dreapta. (Redesenat, cu permisiunea, din Junqueira LC et al, eds. Basic Histology, ed. a 9-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

FIZIOLOGIE

Formarea şi secreţia hormonilor tiroidieni

T4, T3 şi tiroglobulina

Celulele foliculare tiroidiene au trei funcţii: (1) colectarea şi transportul iodului la coloid; (2) să sintetizeze tiroglobulina, o glicoproteină de 660.000 Da formată din două subunităţi şi care conţine multe resturi de tirozină, şi să o secrete în coloid; şi (3) să elibereze hormonii tiroidieni din tiroglobulină şi să îi secrete în circulaţie. Figura 20-4 ilustrează structurile celor doi hormoni tiroidieni, T3 şi T4. T3 şi T4 sunt sintetizate în coloid prin iodarea şi condensarea moleculelor de tirozină legate între ele în tiroglobulină.

Metabolismul iodului şi captarea

Pentru sinteza normală a hormonilor tiroidieni, un adult necesită un aport zilnic minim de 150 pg de iod. În Statele Unite, aportul mediu este de aproximativ 500 pg/zi. Iodul ingerat în alimente este mai întâi transformat în iodură, care este absorbită şi preluată de tiroida. Celulele foliculare transportă iodura din circulaţie la coloid („capcanarea iodului" sau „pompa de iodură"). Simporterul de iodură de sodiu este o proteină membranară celulară de 65 kDa. Acest transport de iodură este un exemplu de transport activ secundar dependent de Na+-K+ adenozin trifosfatază (ATPaza) pentru energie; este stimulat de hormonul de stimulare a tiroidei (TSH, tirotropina). La rata normală a sintezei hormonilor

tiroidieni, aproximativ 120 pg/zi de iodură intră în tiroida. Aproximativ 80 pg/zi sunt secretate în T3 şi T4, iar restul difuzează în lichidul extracelular şi este excretat prin urină.

Sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni sunt sintetizaţi în coloid, în apropierea membranei celulare apicale a celulelor foliculare. Catalizată de enzima peroxidază tiroidiană, iodura din celula tiroidiană este oxidată la iod. Iodul intră în coloid şi se leagă rapid în poziţia 3 (vezi Figura 20-4) de moleculele de tirozină ataşate la tiroglobulină, formând monoiodotirozină (MIT). MIT este apoi iodat în poziţia 5, formând diiodotirozină (DIT). Două molecule DIT se condensează apoi într-un proces oxidativ („reacţie de cuplare") catalizat de tiroperoxidază pentru a forma o moleculă de tiroxină (T4). O parte din T3 se formează probabil în glanda tiroidă prin condensarea MIT cu DIT. Se formează, de asemenea, o cantitate mică de T3 invers (rT3). (Figura 20-4 prezintă structurile MIT, DIT, T4, T3 şi rT3). În tiroida normală, distribuţia medie a compuşilor iodaţi este de 23% MIT, 33% DIT, 35% T4, 7% T3 şi 2% rT3.

Tiroida secretă aproximativ 80 pg (103 nmol) de T4 şi 4 pg (7 nmol) de T3 pe zi. Pliurile membranei celulare apicale (lamellipodia) înconjoară bucăţi de coloid şi le aduc în citoplasmă prin endocitoză, formând endozomi. Acest proces este accelerat de TSH. Endozomii fuzionează cu lizozomi care conţin proteaze care rup legăturile peptidice dintre reziduurile iodate şi tiroglobulină, eliberând T4, T3, DIT şi MIT în citoplasmă. T4 şi T3 libere traversează apoi membrana celulară şi intră în capilarele adiacente. MIT şi DIT sunt degradate enzimatic în celulă de deiodinaza tiroidiană (iodotirozin dehalogenază) la iod şi tirozină, care sunt reutilizate în sinteza coloidului.

Transportul şi metabolismul hormonilor tiroidieni

Nivelul plasmatic normal al T4 este de aproximativ 8 pg/dl (103 nmol/l) (interval: 5-12 pg/dl sau 65-156 nmol/l), iar nivelul plasmatic normal al T3 este de aproximativ 0,15 pg/dl (2,3 nmol/l) (interval: 0,08-0,22 pg/dl sau 0,22 pg/dl). Ambii hormoni sunt legaţi de proteinele plasmatice, inclusiv albumină, transtiretină (numită anterior prealbumină care leagă tiroxină [TBPA]) şi globulină care leagă tiroxină (TBG). Proteinele care leagă hormonii tiroidieni servesc în principal pentru a transporta T4 şi T3 în ser şi pentru a facilita distribuţia uniformă a hormonilor în ţesuturi.

Din punct de vedere fiziologic, T4 şi T3 libere (nelegate) din plasmă sunt cele care inhibă secreţia hipofizară de TSH. T4 şi T3 libere sunt în echilibru cu hormonii legaţi de proteine din plasmă şi ţesut şi circulă în concentraţii mult mai mici. Absorbţia tisulară a hormonilor liberi este proporţională cu concentraţiile lor plasmatice.

Aproape tot (99,98%) T4 circulant este legat de TBG şi alte proteine plasmatice, astfel încât nivelul T4 liber este de aproximativ 2 ng/dL. Timpul de înjumătăţire biologic al T4 este lung (aproximativ 6-7 zile). Ceva mai puţin T3 (99,8%) este legat de proteine. Prin urmare, comparativ cu T4, T3 acţionează mai rapid şi are un timp de înjumătăţire mai scurt

(aproximativ 24 de ore). Este, de asemenea, de trei până la cinci ori mai puternic pe o bază molară.

T4 şi T3 sunt metabolizaţi în ficat, rinichi şi multe alte ţesuturi prin deiodare şi prin conjugare la glucuronide. În mod normal, o treime din T4 circulant este transformată în T3 prin 5'-deiodare, iar 45% este transformată în triiodotironină inversă inertă metabolic (rT3) prin 5-deiodare. Aproximativ 80% din T3 circulant derivă din conversia periferică a T4 în T3, restul de 20% derivând din secreţia tiroidiană. Atât T4 cât şi T3 sunt conjugate cu glucuronide în ficat şi excretate în bilă. La trecerea în intestin, conjugatele sunt hidrolizate, iar cantităţi mici de T4 şi T3 sunt reabsorbite (circulaţia enterohepatică). Restul este excretat în scaun.

Reglarea secreţiei tiroidiene

Secreţia de hormoni tiroidieni este stimulată de hormonul hipofizar de stimulare a tiroidei (TSH, tirotropină). Secreţia hipofizară de TSH este, la rândul său, stimulată de hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH), o tripeptidă secretată de hipotalamus care măreşte şi activitatea biologică a TSH, prin modificarea glicozilării acestuia.

TSH este o glicoproteină cu două subunităţi care conţine 211 aminoacizi. Subunitatea a este identică cu cea a hormonului de stimulare a foliculului hipofizar (FSH), a hormonului luteinizant (LH) şi a gonadotropinei corionice umane placentare (hCG). Subunitatea 0 conferă proprietăţile specifice de legare şi activitatea biologică a TSH. Gena care codifică subunitatea a este localizată pe cromozomul 6, iar gena pentru subunitatea 0 se află pe cromozomul 1.

TSH are un timp de înjumătăţire biologic de aproximativ 60 de minute. Nivelul plasmatic mediu al TSH este de 2 mU/L (interval normal: 0,45-4,12 mU/L). Când sunt excluse persoanele cu autoanticorpi tiroidieni, guşă sau antecedente familiale de boală tiroidiană, limita superioară este oarecum mai mică, între 2,5 mU/L şi 3,0 mU/L. Există controverse cu privire la efectele vârstei înaintate asupra intervalului normal pentru TSH. Mai multe studii bazate pe populaţie au descoperit că limita superioară a normalului la persoanele în vârstă sănătoase (peste 80 de ani) poate fi de până la 7,5 mU/L, dar semnificaţia clinică a utilizării limitelor superioare specifice vârstei rămâne neclară. Deşi fenomenul nu este important din punct de vedere clinic, secreţia normală de TSH prezintă un model circadian, crescând după-amiaza şi seara, atingând vârful după miezul nopţii şi scăzând în timpul zilei.

T4 şi T3 liber circulant inhibă secreţia de TSH de către pituitar atât direct, cât şi indirect prin reglarea biosintezei TRH în hipotalamus. Secreţia de TSH este inhibată de stres, poate prin inhibarea glucocorticoizilor a secreţiei de TRH. La sugari, dar nu la adulti, secretia de TSH este crescuta de frig si inhibata de caldura. Dopamina şi somatostatina inhibă, de asemenea, secreţia hipofizară de TSH. La animale, există o formă specifică pituitară a receptorului hormonului tiroidian care poate fi reglată selectiv de hormonul tiroidian. Figura 20-5 ilustrează axa hipotalamo-hipofizo-tiroidă şi diverşi factori stimulatori şi inhibitori.

FIGURA 20—5 Axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian. (T3, triiodotironină; T4, tiroxină; TRH, hormon de eliberare a tirotropinei; TSH, hormon de stimulare a tiroidei.) (Redesenat şi modificat, cu permisiunea, de la Gardner DG şi colab., eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 10th ed. McGraw-Hill.) 2017.

Când TSH este secretat sau administrat, acesta se leagă de un receptor specific de TSH (TSH-R) din membrana celulelor tiroidiene, activând cascada proteinei de legare a GTP (Gs)-adenilil ciclază-adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Creşterea cAMP intracelular mediază creşterile imediate ale captării şi transportului iodului, iodării tiroglobulinei şi sintezei de iodotirozină T3 şi T4. În câteva ore, există o creştere a ARNm pentru tiroglobulină şi peroxidază tiroidiană, creşterea activităţii lizozomale, creşterea secreţiei de tiroglobuline în coloid, mai multă endocitoză a coloidului şi creşterea secreţiei de T4 şi T3 din glandă. TSH-R este, de asemenea, exprimat în limfocite şi alte ţesuturi, inclusiv pituitară, timus, rinichi, testicul, creier, adipocite şi fibroblaste. TSH-R a fost de asemenea detectat pe precursorii osteoblastilor, sugerând că TSH poate avea un efect direct asupra resorbţiei osoase.

Legarea TSH la TSH-R stimulează, de asemenea, fosfolipaza C membranară, ceea ce duce la hipertrofia celulelor tiroidiene. Cu stimularea cronică a TSH, întreaga glandă se hipertrofiază, creşte vascularizaţia şi devine guşă.

TSH-R a fost clonat. Este o glicoproteină cu un singur lanţ compusă din 744 de aminoacizi. Se crede că două secvenţe de aminoacizi specifice reprezintă locuri diferite de legare pentru TSH şi pentru anticorpul de stimulare a TSH-R (TSH-R [stim] Ab) (numită şi imunoglobulină care stimulează tiroida [TSI] în boala Graves [vezi mai târziu]).

Cantitatea de hormon tiroidian necesară pentru a menţine funcţia normală a sistemului de organe la persoanele tiroidectomizate este definită ca fiind cantitatea necesară pentru a menţine TSH-ul plasmatic în intervalul normal (0,45-4,12 mU/L). Aproximativ 80% din levotiroxina administrată oral este absorbită din tractul gastro-intestinal (în jejun şi ileon), iar 100-125 pg/zi menţin de obicei un TSH plasmatic normal la indivizii de mărime medie.

Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni îşi exercită acţiunile prin două mecanisme: (1) acţiuni genomice mediate de interacţiunile T3 cu receptorii săi nucleari, reglând activitatea genelor; şi (2) acţiuni nongenomice efectuate de interacţiunile T3 şi T4 cu enzime specifice (de exemplu, piruvat kinaza, adenilat ciclază, calciu ATPaza), proteine mitocondriale şi transportori de glucoză. Hormonii tiroidieni intră în celulele ţesutului ţintă fie prin difuzie pasivă, fie prin purtători de transport specifici prin membrana celulară şi citoplasmă. În citoplasma celulară, cea mai mare parte a T4 este transformată în T3. Receptorul nuclear pentru T3 a fost clonat şi s-a dovedit a fi similar cu receptorii nucleari pentru glucocorticoizi, mineralocorticoizi, estrogeni, progestative, vitamina D3 şi acid retinoic. Din motive care nu

sunt clare, există două gene diferite ale receptorilor (TR) la oameni. Fiecare genă (hTR-a şi hTR-P) produce cel puţin două proteine îmbinate diferit: hTR-a (hTR-al şi hTR a2) şi hTR-P (hTR-pi şi hTR-pi). hTR-a2 poate fi inactiv din punct de vedere biologic. Gena TR pentru forma alfa se află pe cromozomul 17 şi pentru forma beta, pe cromozomul 3. Cele două forme diferite de receptor pot ajuta la explicarea atât a variaţiei normale a răspunsului la hormoni tiroidieni a diferitelor organe, cât şi a anomaliilor selective ale ţesuturilor găsite în diferite sindroame de rezistenţă tiroidiană. De exemplu, creierul conţine în principal un receptor, ficatul conţine în principal receptori P, iar inima îi conţine pe amândoi. Mutaţiile punctuale ale genei hTR-fl1 au ca rezultat receptori T3 anormali şi sindromul de rezistenţă generalizată la hormonul tiroidian (sindromul Refetoff).

Când complexul receptorului T3 se leagă de ADN, creşte expresia unor gene specifice, cu inducerea de ARN-uri mesageri înrudite. Trebuie produsă o mare varietate de enzime pentru a explica numeroasele efecte ale hormonilor tiroidieni asupra funcţiei celulare.

Efectele hormonilor tiroidieni

Tabelul 20-1 rezumă efectele hormonilor tiroidieni în diferite organe. Hormonii tiroidieni măresc activitatea Na+-K+ ATPazei legate de membrană, cresc producţia de căldură şi stimulează consumul de oxigen (calorigeneza). Hormonii tiroidieni afectează, de asemenea, creşterea şi maturarea ţesuturilor, ajută la reglarea metabolismului lipidic, creşte contractilitatea cardiacă prin stimularea expresiei proteinei miozinei şi creşte absorbţia intestinală a carbohidraţilor.

TABELUL 20—1 Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni.

ATPază, adenozin trifosfatază; LDL, lipoproteine cu densitate joasă.

Efectele hormonilor tiroidieni, T4 şi T3, şi ale catecolaminelor, epinefrina şi norepinefrina, sunt strâns legate între ele. Toate acestea cresc rata metabolică şi stimulează sistemul nervos şi inima. La om, efectele transcripţionale ale T3 includ producerea unui număr crescut de (şi poate sensibilitatea la) receptori p-adrenergici în inimă, muşchi scheletici, ţesut adipos şi limfocite.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi un folicul tiroidian şi modul în care acesta se schimbă cu activitatea glandei versus inactivitate.

Ce forme de hormon tiroidian secretă glanda tiroidă? Care sunt proporţiile normale ale diferitelor forme? Care sunt potenţele relative ale fiecărui hormon?

De ce se leagă hormonul tiroidian în timpul transportului său în plasmă?

Cum sunt reglate nivelul hormonilor tiroidieni?

Care este mecanismul de acţiune al hormonului tiroidian?

Care sunt cele mai proeminente efecte specifice sistemului de organe ale hormonului tiroidian?

PREZENTARE GENERALĂ A BOLII TIROIDEI

Simptomele şi semnele bolii tiroidiene la om sunt consecinţe previzibile ale efectelor fiziologice ale hormonilor tiroidieni discutate anterior. Clinicianul întâlneşte de obicei pacienţi cu unul dintre cele cinci tipuri de disfuncţie tiroidiană: (1) hipertiroidism (tirotoxicoză), cauzată de un exces de hormoni tiroidieni; (2) hipotiroidism (mixedem), cauzat de o deficienţă a hormonilor tiroidieni; (3) gușă, o mărire difuză a glandei tiroide, cauzată de o creştere prelungită a TSH; (4) nodul tiroidian, o mărire focală a unei porţiuni a glandei, cauzată de un neoplasm benign sau malign; şi (5) teste anormale ale funcţiei tiroidiene la un pacient clinic eutiroidian.

Mai multe teste de laborator sunt utile în evaluarea iniţială a pacienţilor suspectaţi de disfuncţie tiroidiană. Primul este TSH plasmatic măsurat printr-un test sensibil (definit de obicei printr-o limită inferioară de detecţie de 0,01 mU/L la testul de a treia generaţie). TSH este sub intervalul normal în hipertiroidism şi peste intervalul normal în hipotiroidism (cu excepţia cazurilor rare de boală hipofizară sau hipotalamică). Al doilea test de laborator util este o măsurare a tiroxinei nelegate de proteine. Majoritatea laboratoarelor clinice sunt acum capabile să măsoare cu precizie tiroxina liberă (FT4) direct. Deşi rar folosită astăzi, o estimare a tiroxinei nelegate de proteine este oferită de indicele de tiroxină liberă (FT4I): produsul tiroxinei plasmatice totale (TT4) şi absorbţia de răşină T4 (RT4U) (adică, FT4I = TT4 x RT4U). TT4 în sine reflectă adesea starea funcţională a proteinelor care leagă hormonii tiroidieni. RT4U este un indicator al globulinei de legare a tiroidei şi serveşte la corectarea modificărilor concentraţiei proteinei de legare. Unele laboratoare măsoară în schimb absorbţia de răşină T3 (RT3U).

Deşi nivelurile totale şi libere de T3 pot fi măsurate, acestea au un timp de înjumătăţire scurt şi sunt teste dificile din punct de vedere tehnic. În majoritatea circumstanţelor, nivelurile circulante ale T3 se corelează mai puţin bine cu hipertiroidismul sau hipotiroidismul clinic.

O varietate de autoanticorpi tiroidieni sunt detectabili la pacienţii cu disfuncţie tiroidiană, incluzând (1) anticorp peroxidază tiroidian (TPO Ab), denumit anterior anticorp antimicrozomal; (2) anticorp de tiroglobulină (Tg Ab); şi (3) anticorpi receptori TSH, fie stimulând (TSH-R [stim] Ab sau TSI), fie blocând (TSH-R [bloc] Ab). Tiroglobulina şi anticorpii peroxidazei tiroidiene se găsesc în mod obişnuit în hipotiroidismul rezultat din tiroidita Hashimoto şi ocazional în hipertiroidismul din boala Graves (vezi mai târziu).

TSH-R [stim] Ab (TSI) este prezent la persoanele cu hipertiroidism cauzat de boala Graves. Detectarea [bloc] Ab TSH-R în serul matern este predictivă pentru hipotiroidismul congenital la nou-născuţii mamelor cu boală tiroidiană autoimună.

Alte proceduri, cum ar fi scanările tiroidiene şi testul hormonului de eliberare a tirotropinei (TRH) sunt discutate mai târziu.

FIZIOLOGIA BOLILOR TIROIDE SELECTATE

Patogenia celor mai frecvente boli tiroidiene presupune probabil un proces autoimun cu sensibilizarea limfocitelor gazdei la diverşi antigeni tiroidieni. Au fost documentate trei antigene tiroidiene majore: tiroglobulina (Tg), peroxidaza tiroidiană (TPO) şi receptorul TSH. Atât factorii de mediu (de exemplu, infecţia virală sau bacteriană sau aportul ridicat de iod), cât şi factorii genetici (de exemplu, un defect al limfocitelor T supresoare) pot fi responsabili pentru iniţierea bolii tiroidiene autoimune.

HIPERTIROIDISM

Etiologie

Tabelul 20-2 enumeră cauzele hipertiroidismului. Cel mai frecvent, supraproducţia de hormoni tiroidieni se datorează bolii Graves. În boala Graves, autoanticorpul receptorului TSH TSH-R [stim] Ab (TSI) stimulează celulele foliculare tiroidiene să producă cantităţi excesive de T4 şi T3. Mai rar, pacienţii cu guşă multinodulară pot deveni tirotoxici fără anticorpi circulanţi dacă li se administrează iod anorganic (de exemplu, iodură de potasiu) sau compuşi organici de iod (de exemplu, medicamentul antiaritmic amiodarona, care conţine 37% iod în greutate). Guşile multinodulare pot dezvolta, de asemenea, unul sau mai mulţi noduli care devin autonomi de reglarea TSH şi secretă cantităţi excesive de T4 sau T3. Pacienţii din regiunile în care guşa este endemică pot dezvolta tireotoxicoză atunci când li se administrează suplimente de iod (fenomenul Jod-Basedow). Adenoamele foliculare mari (>3 cm în diametru) pot produce hormoni tiroidieni în exces.

TABELUL 20—2 Hipertiroidismul: cauze şi mecanisme patogenetice.

Ocazional, supraproducţia de TSH (de exemplu, dintr-un adenom hipofizar) sau boala hipotalamică poate provoca o producţie excesivă de hormoni tiroidieni. Diagnosticul este sugerat de hipertiroidismul evident clinic cu T4 şi T3 seric crescut şi niveluri serice crescute de TSH. Imagistica neuroradiologică, cum ar fi tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) a selei turcice confirmă prezenţa unei tumori hipofizare. Chiar mai rar, hipertiroidismul rezultă din supraproducţia de TSH cauzată de rezistenţa pituitară (dar nu a ţesutului periferic) la efectele supresoare ale T4 şi T3. Diagnosticul este sugerat prin găsirea unor niveluri serice crescute de T4 şi T3 cu un nivel seric de TSH inadecvat normal.

Hipertiroidismul poate fi precipitat de tumorile cu celule germinale (coriocarcinom şi aluniţa hidatiformă), care secretă cantităţi mari de gonadotropină corionică umană (hCG). Cantităţile mari de hCG secretate de aceste tumori se leagă de receptorul TSH al celulelor foliculare şi stimulează supraproducţia de hormon tiroidian. Rareori, hipertiroidismul poate

fi produs de teratoamele ovariene care conţin ţesut tiroidian (struma ovarii). Hipertiroidismul rezultă atunci când acest ţesut tiroidian ectopic începe să funcţioneze autonom. Struma ovarii este diagnosticată atunci când o tumoare ovariană conţine 50% sau mai mult ţesut tiroidian; semnele clinice ale tireotoxicozei sunt raportate doar în aproximativ 5-8% din cazurile de struma ovarie. Pacienţii cu metastaze mari din carcinoamele tiroidiene foliculare pot produce hormoni tiroidieni în exces, în special după administrarea de iodură.

Hipertiroidismul tranzitoriu se observă ocazional la pacienţii cu tiroidită limfocitară sau granulomatoasă (subacută) (tiroidită Hashimoto). În astfel de cazuri, hipertiroidismul se datorează distrugerii tiroidei cu eliberarea de hormon stocat.

În cele din urmă, pacienţii care consumă cantităţi excesive de hormon tiroidian exogen (accidental sau deliberat) şi cei trataţi cu amiodaronă sau interferon alfa pot prezenta simptome, semne şi constatări de laborator de hipertiroidism.

Patogeneza

Indiferent de cauza hipertiroidismului, hormonii tiroidieni serici sunt crescuti. Atât tiroxina liberă (FT4) cât şi indicele tiroxină liberă (FT4I) sunt crescute. La 5-10% dintre pacienţi, secreţia de T4 este normală, în timp ce nivelurile de T3 sunt ridicate (aşa-numita toxicoză T3). Nivelurile serice totale de T4 şi T3 nu sunt întotdeauna definitive din cauza variaţiilor concentraţiilor proteinelor care leagă hormonii tiroidieni.

Hipertiroidismul rezultat din boala Graves se caracterizează printr-o suprimare a nivelului seric de TSH, determinată prin teste imunoenzimometrice sau imunoradiometrice sensibile. Cu toate acestea, nivelurile de TSH pot fi, de asemenea, suprimate în unele boli psihiatrice acute şi alte boli nontiroidiene. În rarele adenoame hipofizare secretoare de TSH (aşa-numitul hipertiroidism secundar) şi în bolile hipotalamice cu producţie excesivă de TRH (aşa-numitul hipertiroidism terţiar), hipertiroidismul este însoţit de un nivel normal de TSH plasmatic ridicat sau ridicat.

Absorbţia iodului radioactiv (RAI) de către glandei tiroide la 4 sau 24 de ore este crescută atunci când glanda produce un exces de hormon (de exemplu, boala Graves); este scăzut atunci când glanda scurge hormonul stocat (de exemplu, tiroidita), când hormonul este produs în altă parte (de exemplu, struma ovarii) şi când este ingerat hormonul tiroidian exogen în exces (de exemplu, hipertiroidismul fictiv). Scanarea Technetium 99m poate oferi informaţii similare cu cele obţinute cu RAI şi este mai rapidă şi implică mai puţină expunere la radiaţii.

Testul TRH este uneori util în diagnosticare atunci când pacienţii au rezultate confuze ale testelor funcţiei tiroidiene. La indivizii normali, administrarea TRH (500 pg intravenos) produce o creştere a TSH seric de cel puţin 6 mU/L în 1530 de minute. În hipertiroidismul primar, nivelurile de TSH sunt scăzute, iar administrarea de TRH induce o creştere mică sau deloc a nivelului de TSH.

Boala Graves

Patologie

Boala Graves este cea mai frecventă cauză a hipertiroidismului în rândul persoanelor aflate în deceniile a treia şi a patra, dar poate apărea la orice vârstă. În această afecţiune, glanda tiroidă este mărită simetric şi vascularizaţia sa crescută semnificativ. Glanda poate dubla sau tripla greutatea. Microscopic, celulele epiteliale foliculare au aspect columnar şi au crescut ca număr şi dimensiune (vezi Figura 20-2). Foliculii sunt mici şi strâns împachetate. Coloidul este slab, iar marginile au aspect festonat secundar proteolizei rapide a tiroglobulinei. Interstiţiul glandei este difuz infiltrat cu limfocite şi poate conţine foliculi limfoizi cu centri germinativi.

Patogeneza

Serul a peste 90% dintre pacienţii cu boala Graves conţine anticorpi TSH-R [stim], direcţionaţi împotriva situsului receptorului TSH din membrana epitelială foliculară tiroidiană. Acest anticorp, numit anterior stimulator tiroidian cu acţiune lungă (LATS), este acum numit şi imunoglobulină care stimulează tiroida (TSI). Când se leagă de receptorii TSH ai membranei celulare, TSH-R [stim] Ab (TSI) stimulează sinteza şi secreţia de hormoni oarecum în acelaşi mod ca TSH. Deşi nivelurile serice de TSH-R [stim] Ab (TSI) se corelează slab cu severitatea bolii, prezenţa acesteia poate fi de ajutor diagnostic şi poate prognostic. După întreruperea tratamentului cu medicamente antitiroidiene, aproximativ 30-50% dintre pacienţii cu hipertiroidism Graves recidivează. Se pare că există un risc de recurenţă mult crescut dacă TSH-R [stim] Ab (TSI) este încă găsit în plasmă în momentul întreruperii tratamentului cu medicamente antitiroidiene, astfel încât acest test poate fi folosit pentru a prezice probabile recidive.

Geneza TSH-R [stim] Ab (TSI) la pacienţii cu boala Graves este incertă. Cu toate acestea, boala Graves este familială. O contribuţie genetică la dezvoltarea bolii Graves este sugerată de descoperirea unor rate de concordanţă mult mai mari la perechile de gemeni monozigoţi de acelaşi sex (0,35) decât la perechile dizigote (0,03). La caucazieni, este asociat cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B8 şi HLA-DR3; la asiatici, cu HLA-Bw46 şi HLA-B5; iar la negru, cu HLA-B17. În plus, pacienţii cu boala Graves suferă frecvent de alte tulburări autoimune (Tabelul 20-3). Cauza care declanşează producerea acestui anticorp este necunoscută, dar un răspuns imun împotriva unui antigen viral care împărtăşeşte omologia cu TSH-R poate fi responsabil. O altă teorie a patogenezei bolii Graves este un defect al limfocitelor T supresoare, care permite limfocitelor T helper să stimuleze limfocitele B să secrete anticorpi direcţionaţi împotriva antigenelor membranei celulare foliculare, inclusiv TSH-R (Figura 20-6).

TABELUL 20—3 Tulburări autoimune asociate cu boala Graves şi tiroidita Hashimoto.

Tulburări endocrine

Diabet zaharat de tip 1

Hipoadrenalism primar, autoimun (boala Addison)

Orhită sau ooforită, autoimună

Hipoparatiroidism, idiopatic

Tulburări nonendocrine

Anemia pernicioasă

Vitiligo

Tupus eritematos sistemic

R h eu mato id a rth riti s

Purpura trombocitopenică imună

Miastenia gravis

sindromul Sjogren

Colangită biliară primară

Hepatită cronică activă

FIGURA 20—6 Patogeneza propusă a bolii Graves. Un defect al limfocitelor T supresoare (Ts) permite limfocitelor T helper (Th) să stimuleze limfocitele B (B) pentru a sintetiza autoanticorpi tiroidieni. Anticorpul de stimulare a receptorilor tiroidieni (TSH-R [stim] Ab sau TSI) este forța motrice pentru tireotoxicoză. Inflamația mușchilor orbitali se poate datora sensibilizării limfocitelor T citotoxice (Tc) sau sensibilizării celulelor ucigașe la un antigen comun, TSH-R, găsit atât în fibroblastele orbitale, cât și în celulele foliculare tiroidiene. Ce declanșează această cascadă imunologică nu este cunoscut. (Ag, antigen; P Ab, peroxidază sau anticorp microzomal; Tg Ab, anticorp tiroglobulină.) (Redesenat, cu permisiunea, de la Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.)

Titruri moderate ale altor autoanticorpi (anticorp peroxidază tiroidian și TSH-R [bloc] Ab) pot fi găsite la pacienții cu boala Graves. Semnificația lor este incertă. În unele cazuri, TSH-R [bloc] Ab apare după terapia cu iod radioactiv 131I pentru boala Graves.

Pacienții cu hipertiroidism din boala Graves pot dezvolta mai târziu hipotiroidism printr-unul din mai multe mecanisme: (1) ablația tiroidiană prin intervenție chirurgicală sau

tratament cu radiații 131I; (2) tiroidita autoimună, care duce la distrugerea tiroidei; sau (3) dezvoltarea anticorpilor care blochează stimularea TSH (TSH-R [bloc] Ab).

După terapia cu iod radioactiv, există adesea o întârziere în recuperarea răspunsului la tirotropină (TSH), care poate dura 60-90 de zile sau mai mult. În această perioadă, deciziile cu privire la continuarea terapiei trebuie să se bazeze pe starea clinică a pacientului, precum și pe nivelurile serice ale TSH și hormonilor tiroidieni.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele cinci categorii de disfuncție tiroidiană observate cel mai frecvent la pacienți?

Care sunt șapte mecanisme fiziopatologice diferite prin care un pacient ar putea dezvolta hipertiroidism?

Care este cel mai util test inițial al funcției tiroidiene în hipertiroidism? La ce rezultate v-ați aștepta în comparație cu cele normale?

Cum poate ajuta scanarea tiroidei să confirme cauza suspectată a hipertiroidismului?

Descrieți mecanismul hipertiroidismului în boala Graves.

Manifestări clinice

Consecințele clinice ale excesului de hormoni tiroidieni (Tabelul 20-4) sunt expresii exagerate ale activității fiziologice a T3 și T4.

TABELUL 20—4 Constatări clinice în hipertiroidism (tirotoxicoză).

Simptome

Vigilență, labilitate emoțională, nervozitate, iritabilitate

Concentrare slabă

Slăbiciune musculară, oboseală

Palpitații

Pofta de mâncare vorace, scădere în greutate

Hiperdefecarea (frecvența crescută a mișcărilor de plecare)

Intoleranță la căldură

Semne

Hiperkinezie, vorbire rapidă

Slăbiciune musculară proximală (cvadriceps), tremor fin

Piele fină, umedă; păr fin, abundent; onicoliza

Lag pleoapelor, privirea, chemoza, edemul periorbitar, proptoza

Primul zgomot cardiac accentuat, tahicardie, fibrilaţie atrială (rezistentă la digitală), creşterea presiunii pulsului, dispnee

Constatări de laborator

Nivelul seric de TSH suprimat

Tiroxină fără ser crescută, T total seric crescut, U crescut de răşină

orT, captare, indice de tiroxină liberă crescut

Creşterea absorbţiei iodului radioactiv de către glanda tiroidă (unele cauze)

Creşterea ratei metabolice bazale

Scăderea nivelului seric de esterol c hoi

Un exces de hormon tiroidian determină o producţie suplimentară de căldură suficientă pentru a duce la o uşoară creştere a temperaturii corpului şi pentru a activa mecanismele de disipare a căldurii, inclusiv vasodilataţia cutanată, o scădere a rezistenţei vasculare periferice şi creşterea transpiraţiei. Creşterea ratei metabolice bazale duce la pierderea în greutate, în special la pacienţii mai în vârstă cu apetit scăzut. La pacienţii mai tineri, aportul alimentar creşte de obicei, iar unii pacienţi au apetit aparent nesăţios.

Efectul aparent crescut al catecolaminei al hipertiroidismului este probabil de origine multifactorială. Hormonii tiroidieni cresc receptorii p-adrenergici din multe ţesuturi, inclusiv muşchiul inimii, muşchii scheletici, ţesutul adipos şi limfocite. De asemenea, scad receptorii a-adrenergici din muşchiul inimii şi pot amplifica acţiunea catecolaminei la un loc postreceptor. Astfel, tireotoxicoza se caracterizează printr-o sensibilitate metabolică şi hemodinamică crescută a ţesuturilor la catecolamine. Cu toate acestea, nivelurile de catecolamine circulante sunt normale. Medicamentele care blochează receptorii p-adrenergici reduc sau elimină tahicardia, aritmiile, transpiraţia şi tremorul hipertiroidismului. Când blocanţii p sunt utilizaţi în tratamentul hipertiroidismului, se pare că blocanţii p „neselectivi" (cum ar fi propranololul), care blochează atât receptorii p1, cât şi receptorii p2, au un avantaj faţă de blocanţii p1 „selectivi" (cum ar fi metoprololul). Agenţii „neselectivi" par să reducă rata metabolică în mod semnificativ, în timp ce blocanţii p1 „selectivi" nu reduc consumul de oxigen şi oferă doar o ameliorare simptomatică legată de normalizarea ritmului cardiac.

Excesul de hormoni tiroidieni provoacă mentalitate rapidă, nervozitate, iritabilitate, labilitate emoţională, nelinişte şi chiar manie şi psihoză. Pacienţii se plâng de concentrare slabă şi de performanţă redusă la locul de muncă sau la şcoală. Tremorul este frecvent, iar reflexele profunde ale tendonului sunt vii, cu o faza de relaxare rapida. Slăbiciunea şi atrofia

musculară (miopatie tirotoxică) se dezvoltă frecvent în hipertiroidism, în special dacă este severă şi prelungită. Slăbiciunea musculară proximală poate interfera cu mersul pe jos, alpinismul, ridicarea dintr-o îndoire adâncă a genunchiului sau ridicarea greutăţilor. O astfel de slăbiciune musculară se poate datora catabolismului proteic crescut şi pierderii musculare, scăderii eficienţei musculare sau modificări ale miozinei. În ciuda unui număr crescut de receptori p-adrenergici în muşchi, proteoliza crescută aparent nu este mediată de receptorii p, iar slăbiciunea şi pierderea musculară nu sunt afectate de blocanţii p-adrenergici. Miastenia gravis sau paralizia periodică pot însoţi hipertiroidismul.

Capacitatea vitală şi puterea muşchilor respiratori sunt reduse. Slăbiciunea musculară extremă poate provoca insuficienţă respiratorie.

În hipertiroidism, debitul cardiac este crescut ca urmare a creşterii frecvenţei cardiace şi a contractilităţii şi a rezistenţei vasculare periferice reduse. Presiunea pulsului creşte, iar timpul de circulaţie este scurtat. Tahicardia, de obicei supraventriculară, este frecventă şi se crede că este legată de efectele directe ale hormonului tiroidian asupra sistemului de conducere cardiac. Poate să apară fibrilaţie atrială, în special la pacienţii vârstnici. Monitorizarea electrocardiografică continuă de 24 de ore a pacienţilor tirotoxici arată tahicardie persistentă, dar păstrarea ritmului circadian normal al ritmului cardiac, sugerând că răspunsul adrenergic normal persistă. Captarea miocardică a calciului este crescută la şobolanii tirotoxici; la om, agenţii de blocare a canalelor de calciu (de exemplu, diltiazem) pot scădea ritmul cardiac; numărul de bătăi ventriculare premature şi numărul de accese de tahicardie supraventriculară, fibrilaţie atrială paroxistică şi tahicardie ventriculară. Pacienţii cu hipertiroidism pot manifesta insuficienţă cardiacă acută ca urmare a disfuncţiei ventriculare stângi cu anomalii de mişcare a peretelui segmentar; reversibilitatea sa rapidă cu tratament sugerează că se poate datora „asomirii" miocardice. Hipertiroidismul de lungă durată poate duce la cardiomegalie şi la o insuficienţă cardiacă „de putere mare". Suflule de flux sunt frecvente şi apar sunete extracardiace, generate de inima hiperdinamică.

Hipertiroidismul duce la creşterea gluconeogenezei hepatice, la creşterea absorbţiei carbohidraţilor şi la creşterea degradării insulinei. La pacienţii nediabetici, după ingerarea carbohidraţilor, glicemia creşte rapid, provocând uneori glicozurie, iar apoi scade rapid. Poate exista o creştere adaptativă a secreţiei de insulină, explicând probabil sensibilitatea glicemică, glicogenolitică, glicolitică şi cetogenă normală la epinefrină. Pacienţii diabetici au un necesar crescut de insulină în starea hipertiroidă.

Din punct de vedere metabolic, colesterolul plasmatic total este de obicei scăzut, legat de o creştere a numărului de receptori hepatici pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDL). Lipoliza este crescută, iar adipocitele prezintă o creştere a densităţii receptorilor p-adrenergici şi o reacţie crescută la catecolamine. Odată cu creşterea ratei metabolice, există şi o nevoie crescută de vitamine; dacă sursele alimentare sunt inadecvate, pot apărea sindroame de deficit de vitamine. În mod normal, hormonul tiroidian stimulează producţia osteoblastică de factor de creştere asemănător insulinei 1 (IGF-1), în mod clar important pentru efectele anabolice ale hormonului tiroidian asupra osului. La pacienţii cu hipertiroidie, nivelurile serice de IGF-1 şi mai multe proteine de legare (IGFBP-3 şi IGFBP-4)

sunt semnificativ crescute înainte de tratament şi revin la normal după tratamentul cu medicamente antitiroidiene. În plus, datorită activităţii osteoblastice şi osteoclastice îmbunătăţite, pacienţii hipertiroidieni prezintă frecvent turnover osos accelerat şi un echilibru negativ al calciului şi fosforului, rezultând o densitate minerală osoasă scăzută şi o fragilitate scheletică crescută. Pot apărea hipercalciurie şi uneori hipercalcemie. Normalizarea funcţiei tiroidei este asociată cu o atenuare semnificativă a turnover-ului osos crescut, urmată de o creştere a densităţii minerale osoase.

Există o creştere a frecvenţei mişcărilor intestinale (hiperdefecaţie) ca urmare a creşterii motilităţii GI. Tranzitul accelerat al intestinului subţire poate fi cauzat de o frecvenţă crescută a contracţiilor intestinale şi a contracţiilor gigantice migratoare. În tireotoxicoza severă, pot fi observate teste anormale ale funcţiei hepatice, reflectând malnutriţia. Anorexia în hipertiroidismul netratat este asociată cu vârsta înaintată, anxietatea şi funcţionarea anormală a ficatului, dar nu şi cu hipercalcemie.

La femei, hipertiroidismul poate duce la oligomenoree şi scăderea fertilităţii. În faza foliculară a ciclului menstrual, există o creştere a nivelului plasmatic bazal de LH şi un răspuns crescut de LH şi FSH la GnRH (vezi capitolul 22). Există o creştere a globulinei care leagă hormonii sexuali, ceea ce duce la creşterea nivelurilor de estradiol total. La bărbaţi, hipertiroidismul poate provoca scăderea fertilităţii şi impotenţa din cauza metabolismului hormonal steroizi alterat. Nivelurile serice de testosteron total, estradiol total, globulină care leagă hormonii sexuali, LH şi FSH şi răspunsul gonadotropinei la GnRH sunt semnificativ mai mari decât în mod normal. Cu toate acestea, raportul dintre testosteronul liber şi estradiolul liber este mai mic decât în mod normal. Numărul mediu de spermatozoizi este normal, dar procentul de motilitate progresivă a spermatozoizilor este mai mic decât în mod normal. Aceste anomalii hormonale şi ale spermei sunt reversibile cu tratamentul cu succes al hipertiroidismului. Ginecomastia poate să apară în ciuda nivelurilor normale ridicate de testosteron seric secundar conversiei periferice crescute a androgenilor în estrogeni (vezi capitolul 23).

Există o concentraţie plasmatică crescută a peptidei natriuretice atriale (ANP) şi a precursorilor săi. Concentraţia plasmatică de ANP se corelează cu nivelul seric de tiroxină şi ritmul cardiac şi scade la normal cu terapia antitiroidiană de succes.

Privirea cu ochii mari a pacienţilor hipertiroidieni se poate datora tonusului simpatic crescut. În plus, proptoza se dezvoltă la 25-50% dintre pacienţii cu boala Graves ca urmare a infiltrării ţesuturilor moi orbitale şi a muşchilor extraoculari cu limfocite, mucopolizaharide şi lichid de edem (Figura 207). Acest lucru poate duce la fibroză a muşchilor extraoculari, motilitate oculară limitată şi diplopie. În oftalmopatia Graves severă, presiunea asupra nervului optic sau keratita de la expunerea corneei poate duce la orbire. La pacienţii cu boala Graves, este clar că TSH-R [stim] Ab (TSI) este legat de oftalmopatia Graves. În plus, autoanticorpii împotriva G2, o proteină de 55 kDa găsită atât în ţesutul muşchilor tiroidieni, cât şi a ochilor, sunt cu siguranţă asociaţi cu oftalmopatia Graves. De exemplu, anticorpii reactivi cu G2 sunt identificaţi la semnificativ mai mulţi pacienţi cu oftalmopatie tiroidiană activă decât la pacienţii cu boala Graves fără

oftalmopatie, cei cu tiroidita Hashimoto sau tulburări tiroidiene nonimunologice şi cei fără boală tiroidiană. Patogeneza oftalmopatiei Graves poate implica limfocite citotoxice (celule ucigaşe) şi anticorpi citotoxici la un antigen comun fibroblastelor orbitale, muşchiului orbital şi ţesutului tiroidian (vezi Figura 20-6). Se postulează că citokinele eliberate din aceste limfocite sensibilizate cauzează inflamarea ţesutului orbital, ducând la proptoză, diplopie şi edem. În plus, implicarea receptorului factorului de creştere asemănător insulinei 1 în oftalmopatie este sugerată de supraexprimarea acestuia de către fibroblastele orbitale, celulele T şi celulele B în boala Graves. Din motive necunoscute, oftalmopatia Graves este mai gravă la fumători şi poate fi exacerbată prin terapia cu iod radioactiv.

FIGURA 20-7 Boala Graves. (Reprodus cu permisiunea lui PH Forsham.)

Pielea este caldă, transpirată şi catifelată. Hiperpigmentarea poate fi observată la extremităţile inferioare, cel mai izbitor pe tibie, spatele picioarelor şi paturile unghiilor. Hiperpigmentarea se datorează melanozei bazale şi depunerii puternice de hemosiderina în jurul capilarelor dermice şi glandelor sudoripare. Distribuţia sa, depunerea de hemosiderine şi răspunsul slab la tratament îl deosebesc de hiperpigmentarea observată cu boala Addison. Poate exista onicoliza (adică retragerea unghiei de pe placa unghiei). În boala Graves, pielea pretibială poate deveni îngroşată, asemănătoare cu o coajă de portocală (mixedem pretibial sau dermopatie tirotoxică). Dermopatia este de obicei o manifestare tardivă a bolii Graves, iar pacienţii afectaţi au invariabil oftalmopatie. Cea mai comună formă de dermopatie este edemul fără picături, dar apar şi forme nodulare, asemănătoare plăcilor şi chiar polipoide. Patogenia dermopatiei tiroidiene poate implica, de asemenea, stimularea fibroblastelor cu citokine limfocite. Dermopatia tiroidiană este asociată cu un titru seric foarte mare de TSH-R [stim] Ab (TSI).

Hipertiroidismul netratat se poate decompensa într-o stare numită furtuna tiroidiană. Pacienţii astfel afectaţi prezintă tahicardie, febră, agitaţie, greaţă, vărsături, diaree şi nelinişte sau psihoză. Afecţiunea este de obicei precipitată de o boală intercurrentă sau de o urgenţă chirurgicală. Furtuna tiroidiană trebuie tratată agresiv, deoarece rata mortalităţii sale este mare (8-25%).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi consecinţele fiziologice ale hipertiroidismului şi identificaţi mecanismul lor (după cum este cel mai cunoscut) asupra următoarelor sisteme:

inima

Ficat

Plămânii

tractul gastrointestinal

Rinichi

Ochi

Piele

Creier

Os

Sistemul reproducător

HIPOTIROIDISM

Etiologie

Tabelul 20—5 enumeră cauzele hipotiroidismului. Cea mai frecventă cauză este tiroidita Hashimoto, care rezultă dintr-o distrugere autoimună a tiroidei, deşi cauza precipitatoare şi mecanismul exact al autoimunităţii şi distrugerea ulterioară sunt necunoscute. Hipotiroidismul poate fi cauzat şi de tiroidita limfocitară după o perioadă tranzitorie de hipertiroidism. Ablaţia tiroidiană, fie prin rezecţie chirurgicală, fie prin radiaţii terapeutice, de obicei duce la hipotiroidism.

TABELUL 20—5 Hipotiroidismul: cauze şi mecanisme patogenetice.

„De asemenea, blochează conversia periferică a lui T4 în Tr

Hipotiroidismul congenital, o cauză care poate fi prevenită a retardului mintal, apare la aproximativ 1 din 4000 de naşteri; fetele sunt afectate de aproximativ de două ori mai des decât băieţii. Majoritatea cazurilor (85%) sunt sporadice ca distribuţie, dar 15% sunt ereditare. Cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului congenital sporadic este disgeneza tiroidiană, în care ţesutul tiroidian ectopic hipofuncţional este mai frecventă decât hipoplazia sau aplazia tiroidiană. Deşi patogeneza disgenezei tiroidiene este în mare măsură necunoscută, unele cazuri au fost descrise ca rezultate din mutaţii ale factorilor de transcripţie PAX-8 şi TTF-2. Cele mai frecvente probleme care cauzează hipotiroidismul congenital ereditar sunt erorile înnăscute ale sintezei tiroxinei (T4). Au fost descrise mutaţii în genele care codifică transportorul de iodură de sodiu, peroxidaza tiroidiană (TPO) şi tiroglobulina. Alte cazuri de hipotiroidism congenital sunt cauzate de mutaţiile TSH-R cu pierderea funcţiei. În cele din urmă, o formă tranzitorie de hipotiroidism congenital familial este cauzată de trecerea transplacentară a unui anticorp matern care blochează receptorul TSH (TSH-R [bloc] Ab).

Hipotiroidismul central, caracterizat prin secreţie insuficientă de TSH în prezenţa unor niveluri scăzute de hormoni tiroidieni, este o afecţiune rară. Este cauzată de boli ale hipofizei sau hipotalamusului care au ca rezultat diminuarea sau secreţia anormală de TSH, cum ar fi tumori sau boli infiltrative ale zonei hipotalamo-hipofizare, atrofie hipofizară şi mutaţii inactivatoare ale genelor care codifică diferitele proteine implicate în reglarea axei

hipotalamo-hipofizo-tiroidiene (figura 520). De exemplu, au fost identificate mutaţii în genele receptorului TRH, factorii de transcripţie Pit-1 şi PROP1 şi subunitatea TSH 0. Hipotiroidismul hipofizar („secundar”) este caracterizat printr-un număr redus de tirotrope funcţionale în glanda pituitară, ceea ce reprezintă o afectare cantitativă a secreţiei de TSH. Hipotiroidismul hipotalamic (“terţiar”) se caracterizează prin concentraţii normale sau uneori chiar crescute de TSH, dar anomalii calitative ale TSH secretate. Aceste anomalii fac ca TSH-ul circulant să nu aibă activitate biologică şi să prezinte legare afectată de receptorul său. Acest defect poate fi remediat prin administrarea TRH. Astfel, TRH poate regla nu numai secreţia de TSH, ci şi caracteristicile moleculare şi conformaţionale specifice care îi permit să acţioneze la receptorul său.

În cele din urmă, o varietate de medicamente, inclusiv medicamentele antitiroidiene tioamidice propiltiouracil şi metimazol, pot produce hipotiroidism. Tioamidele inhibă peroxidaza tiroidiană şi blochează sinteza hormonului tiroidian. În plus, propiltiouracilul, dar nu şi metimazolul, blochează conversia periferică a T4 în T3. Deiodarea compuşilor care conţin iod, cum ar fi amiodarona, eliberând cantităţi mari de iodură, poate provoca, de asemenea, hipotiroidism prin blocarea organizării iodului, denumit efect Wolff-Chaikoff. Litiul este concentrat de tiroida si inhiba eliberarea hormonilor din glanda. Majoritatea pacienţilor trataţi cu litiu compensează prin creşterea secreţiei de TSH, dar unii devin hipotiroidieni. Hipotiroidismul clinic asociat cu litiu apare la aproximativ 10% dintre pacienţii care primesc medicamentul. Apare mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie, în special în primii 2 ani de tratament cu litiu. O altă cauză rară a hipotiroidismului este hipotiroidismul de consum. Acest sindrom paraneoplazic este rezultatul unei enzime D3 crescute, care inactivează (consumă) T4 bioactiv. Direct proporţional cu (1) mărimea tumorii care exprimă D3; şi (2) activitatea specifică a enzimei D3, hipotiroidismul de consum a fost identificat pentru prima dată la nou-născuţii cu hemangiomatoză hepatică infantilă, dar de atunci a fost raportat şi la adulţi.

Patogeneza

Hipotiroidismul se caracterizează prin niveluri serice anormal de scăzute de T4 şi T3. Nivelurile de tiroxină liberă sunt întotdeauna scăzute. Nivelul seric de TSH este crescut în hipotiroidism (cu excepţia cazurilor de boală pituitară sau hipotalamică). TSH este cel mai sensibil test pentru hipotiroidismul precoce, iar creşterile marcate ale TSH-ului seric (>20 mU/L) se găsesc în hipotiroidismul sincer. Creşteri modeste ale TSH (5-20 mU/L) pot fi găsite la indivizii eutiroidieni cu niveluri serice normale de T4 şi T3 şi indică afectarea rezervei tiroidiene şi hipotiroidism incipient (vezi Disfuncţia tiroidiană subclinica, mai jos). La pacienţii cu hipotiroidism primar (insuficienţă de organ terminal), creşterea nocturnă a TSH este intactă. La pacienţii cu hipotiroidism central (hipofizar sau hipotalamic), nivelul seric de TSH este scăzut, iar creşterea normală de TSH nocturnă este absentă.

În hipotiroidismul rezultat din insuficienţa glandei tiroide, administrarea TRH produce o creştere rapidă a nivelului de TSH, a cărei amploare este proporţională cu nivelul de TSH seric de bază. Răspunsul hipernormal este cauzat de absenţa inhibării feedback-ului de către T4 şi T3. Cu toate acestea, testul de stimulare TRH nu se efectuează de obicei la

pacienţii cu hipotiroidism primar deoarece nivelul bazal crescut de TSH seric este suficient pentru a pune diagnosticul. Acest test poate fi util la pacientul clinic hipotiroidian cu un nivel seric de TSH neaşteptat de scăzut în stabilirea unei origini centrale (hipofizare sau hipotalamice). Boala pituitară este sugerată de eşecul de a creşte TSH după administrarea TRH; boala hipotalamică este sugerată de un răspuns TSH întârziat (la 60-120 de minute mai degrabă decât la 15-30 de minute) cu o creştere normală.

Tiroidita Hashimoto

Patologie

În stadiile incipiente ale tiroiditei Hashimoto, glanda este extinsă difuz, fermă, cauciucoasă şi nodulară. Pe măsură ce boala progresează, glanda devine mai mică. În stadiile târzii, glanda este atrofică şi fibrotică, cântărind doar 5-10 g. Microscopic, există o distrugere a foliculilor tiroidieni şi infiltrare limfocitară cu foliculi limfoizi. Celulele epiteliale foliculare tiroidiene supravieţuitoare sunt mari, cu citoplasmă roz abundentă (celule Hurthle). Pe măsură ce boala progresează, există o cantitate tot mai mare de fibroză.

Patogeneza

Patogenia tiroiditei Hashimoto este neclară. Din nou, este posibil ca un defect al limfocitelor T supresoare să permită limfocitelor T helper să interacţioneze cu antigeni specifici de pe membrana celulelor foliculare tiroidiene. Odată ce aceste limfocite devin sensibilizate la antigenele tiroidiene, se formează autoanticorpi care reacţionează cu aceşti antigeni. Eliberarea de citokine şi inflamaţia provoacă apoi distrugerea glandulare. Cei mai importanţi autoanticorpi tiroidieni în tiroidita Hashimoto sunt anticorpul de tiroglobulină (Tg Ab), anticorpul peroxidază tiroidian (TPO Ab; anterior denumit anticorp antimicrozomal) şi anticorpul de blocare a receptorilor TSH (TSH-R [bloc] Ab). În timpul fazelor incipiente, Tg Ab este semnificativ crescută şi TPO Ab doar uşor crescut. Mai târziu, Tg Ab poate dispărea, dar TPO Ab persistă mulţi ani. TSH-R [bloc] Ab se găseşte la pacienţii cu tiroidită atrofică şi mixedem şi la mamele care dau naştere copiilor cu deficienţe mintale fără ţesut tiroidian detectabil (cretine atireotice). Nivelurile serice ale acestor anticorpi nu se corelează cu severitatea hipotiroidismului, dar prezenţa lor este de ajutor în diagnostic. În general, titrurile mari de anticorpi sunt diagnostice pentru tiroidita Hashimoto; titruri moderate sunt observate în boala Graves, guşa multinodulară şi neoplasmul tiroidian; iar titruri scăzute se găsesc la vârstnici.

Pacienţii cu tiroidită Hashimoto au o frecvenţă crescută a antigenului de histocompatibilitate HLA-DR5, iar boala este asociată cu o serie de alte boli autoimune (vezi Tabelul 20-3). A fost definit un sindrom de insuficienţă poliglandulară în care apar două sau mai multe tulburări endocrine mediate de mecanisme autoimune (vezi capitolul 17). Pacienţii afectaţi au frecvent autoanticorpi specifici organelor şi celulelor circulanţi care conduc la hipofuncţia organului.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt unele medicamente care provoacă hipotiroidism?

Care sunt cele mai utile teste inițiale ale funcției tiroidiene în hipotiroidism? La ce rezultate te-ai aștepta în comparație cu cele normale?

Care sunt principalele constatări fiziopatologice în tiroidita Hashi-moto?

Manifestări clinice

Tabelul 20-6 rezumă consecințele clinice ale deficitului de hormoni tiroidieni la adult.

TABELUL 20—6 Constatări clinice în hipotiroidismul adultului (mixedem).

Simptome

Gândire lentă

Letargie, vigoare scăzută

Piele uscată, păr îngroșat, căderea părului, unghii rupte

Scăderea aportului alimentar, creșterea în greutate

Constipație

Menoragie, scăderea libidoului

Intoleranță la frig

Semne

Față rotundă, umflată; vorbire lentă; răguşeală

Hipokinezie, slăbiciune musculară generalizată, relaxare întârziată a reflexelor tendinoase profunde

Piele rece, uscată, groasă, descuamată; păr uscat, aspru, fragil; unghii uscate, striate longitudinal

Edemul periorbitar

Impuls cardiac normal sau slab, zgomote cardiace indistincte, mărire a inimii, bradicardie

Ascită, revărsat pericardic, edem glezne

tulburare mentală, depresie

Constatări de laborator

Creșterea nivelului seric de TSH

Scăderea tiroxinei libere serice, scăderea sericului T4 şi T3 total, scăderea absorbţiei de răşină T3 sau T4, scăderea indicelui de tiroxină liberă

Scăderea absorbţiei iodului radioactiv de către glanda tiroidă

Diminuarea ratei metabolice bazale

Anemia macrocitară

Nivel crescut de colesterol seric

Nivel crescut al creatinkinazei serice

Hiponatremie (din excesul de secreţie de hormon antidiuretic)

Scăderea timpului de circulaţie, tensiune scăzută a complexului QRS pe ECG

Hipotermia este frecventă, iar pacientul se poate plânge de intoleranţă la frig. Scăderea ratei metabolice bazale duce la creşterea în greutate în ciuda aportului alimentar redus.

Hormonii tiroidieni sunt necesari pentru dezvoltarea normala a sistemului nervos. La sugarii hipotiroidieni, sinapsele se dezvoltă anormal, mielinizarea este defectuoasă şi apare retardul mintal. Adulţii hipotiroidieni au mai multe anomalii neurologice reversibile, inclusiv încetinirea mentalităţii, uitarea, scăderea auzului şi ataxie. Unii pacienţi au simptome mentale severe, inclusiv demenţă reversibilă sau psihoză evidentă („nebunie mixedem"). Nivelul de proteine din lichidul cefalorahidian este anormal de ridicat. Cu toate acestea, fluxul sanguin cerebral total şi consumul de oxigen sunt normale. Reflexele profunde ale tendonului sunt lente, cu o fază de relaxare încetinită („îngheţată"). Paresteziile sunt frecvente, adesea cauzate de neuropatiile compresive rezultate din acumularea de mixedem (sindrom de tunel carpian şi sindrom de tunel tarsal).

Hipotiroidismul este asociat cu slăbiciune musculară, crampe şi rigiditate. Nivelul seric al creatinkinazei (CK) poate fi crescut. Fiziopatologia bolii musculare în hipotiroidie este puţin înţeleasă. Studiul anomaliilor bioenergetice ale muşchiului hipotiroidian sugerează o afectare mitocondrială reversibilă, dependentă de hormoni. Modificări ale metabolismului energetic nu se găsesc în muşchiul hipertiroidian.

Pacienţii cu hipotiroidism acut prin tiroidectomie totală prezintă o scădere a debitului cardiac, scăderea volumului stroke, scăderea volumului diastolic în repaus şi creşterea rezistenţei periferice. Cu toate acestea, presiunea capilară pulmonară, presiunea atrială dreaptă, frecvenţa cardiacă, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi relaţia presiune-volum sistolică a ventriculului stâng (o măsură a contractilităţii) nu sunt semnificativ diferite de starea eutiroidiană. Astfel, în hipotiroidismul timpuriu, modificările performanţei cardiace sunt probabil legate în primul rând de modificările condiţiilor de încărcare şi ale frecvenţei cardiace legate de efort mai degrabă decât de modificările contractilităţii miocardice.

În hipotiroidismul cronic, ecocardiografia arată bradicardie şi caracteristici care sugerează cardiomiopatie, inclusiv o îngroşare crescută a septului intraventricular şi a peretelui ventricular, scăderea mişcării peretelui regional şi scăderea funcţiei ventriculare stângi globale sistolice şi diastolice. Aceste modificări se pot datora depunerii excesive de mucopolizaharide în interstiţiul dintre fibrele miocardice, ceea ce duce la degenerarea fibrelor, scăderea contractilităţii, debit cardiac scăzut, mărirea cardiacă şi insuficienţa cardiacă. Revărsatul pericardic (cu conţinut ridicat de proteine) poate duce la constatări de scădere a tensiunii electrocardiografice şi unde T aplatizate, dar tamponarea cardiacă este rară.

Pacienţii cu hipotiroidie prezintă răspunsuri ventilatorii scăzute la hipercapnie şi hipoxie. Există o incidenţă mare a apneei de somn în hipotiroidismul netratat; astfel de pacienţi demonstrează uneori miopatie a muşchilor căilor aeriene superioare. De asemenea, slăbiciunea diafragmei apare frecvent şi, atunci când este severă, poate provoca hipoventilaţie alveolară cronică (retenţie de CO2). Pot apărea revărsări pleurale (cu conţinut ridicat de proteine).

În hipotiroidism, nivelurile plasmatice ale colesterolului şi trigliceridelor cresc, din cauza scăderii activităţii lipoprotein lipazei şi a scăderii formării receptorilor LDL hepatici. La copiii hipotiroidieni, creşterea osoasă este încetinită şi maturarea scheletului (închiderea epifizelor) este întârziată. Secreţia hipofizară a hormonului de creştere poate fi, de asemenea, deprimată, deoarece hormonul tiroidian este necesar pentru sinteza acestuia. Animalele hipotiroidiene demonstrează o lăţime redusă a plăcii de creştere epifizială şi a cartilajului articular şi un volum scăzut de os trabecular epifizar şi metafizar. Aceste modificări nu se datorează exclusiv lipsei hormonului de creştere hipofizar, deoarece administrarea hormonului de creştere exogen nu restabileşte morfologia normală a cartilajului sau remodelarea osoasă, în timp ce administrarea T4 o face. Dacă nu este recunoscut, hipotiroidismul juvenil prelungit are ca rezultat un deficit permanent de înălţime.

O anemie normocromă, normocitară poate apărea ca urmare a scăderii eritropoiezei. Alternativ, o anemie macrocitară moderată poate apărea ca urmare a scăderii absorbţiei cianocobalaminei (vitamina B12) din intestin şi a diminuării metabolismului măduvei osoase. Anemia megaloblastică Frank sugerează o anemie pernicioasă coexistentă.

Constipaţia este frecventă şi reflectă scăderea motilităţii gastrointestinale. Aclorhidria apare atunci când hipotiroidismul este asociat cu anemie pernicioasă. Se poate acumula lichid ascitic cu conţinut ridicat de proteine.

Pielea în hipotiroidism este uscată şi rece. În mod normal, pielea conţine o varietate de proteine complexate cu polizaharide, sulfat de condroitină şi acid hialuronic. În hipotiroidism, aceste complexe se acumulează, favorizând retenţia de sodiu şi apă şi producând o umflare caracteristică difuză, fără picături a pielii (mixedem). Faţa pacientului pare umflată, cu trăsături grosiere (Figura 20-8). O acumulare similară de mucopolizaharide în laringe poate duce la răguşeală. Părul este fragil şi lipsit de strălucire şi există frecvent o

pierdere a părului de pe corp, în special pe scalp şi sprâncenele laterale. Dacă se administrează hormon tiroidian, complexele proteice sunt mobilizate, apare o diureză, iar mixedemul se rezolvă.

FIGURA 20—8 Mixedemul. (Reprodus, cu permisiunea, din Greenspan FS et al, eds. Basic and Clinical Endocrinology, a 7-a ed. McGraw-Hill, 2004.)

Carotenemia (manifestată ca o decolorare galben-portocalie a pielii) poate apărea în hipotiroidism deoarece hormonii tiroidieni sunt necesari pentru conversia hepatică a carotenului în vitamina A. În absenţa hormonului suficient, carotenul se acumulează în sânge şi în piele.

La femei, hipotiroidismul poate duce la menoragie din ciclurile anovulatorii. Alternativ, menstruaţia poate deveni rară sau poate dispărea secundar secreţiei diminuate de gonadotropine. Deoarece hormonul tiroidian are în mod normal un efect inhibitor asupra secreţiei de prolactină, pacienţii hipotiroidieni pot prezenta hiperprolactinemie, cu galactoree şi amenoree. La bărbaţi, hipotiroidismul poate provoca infertilitate şi ginecomastie datorită eliberării sporite de prolactină. Hiperprolactinemia apare deoarece TRH stimulează şi eliberarea de prolactină.

Există o scădere a fluxului sanguin renal şi o scădere a ratei de filtrare glomerulară. Vasoconstricţia se poate datora scăderii concentraţiilor de ANP plasmatic. Capacitatea redusă în consecinţă de a excreta o încărcătură de apă poate provoca hiponatremie.

Cu toate acestea, nivelul creatininei serice este de obicei normal.

Hipotiroidismul de lungă durată, sever, netratat, poate duce la o stare numită comă mixedem. Pacienţii afectaţi au facies şi piele mixedematoase tipice, bradicardie, hipotermie, hipoventilaţie alveolară şi obturaţie severă sau comă. Această afecţiune este de obicei precipitată de o boală intercurrentă, cum ar fi o infecţie sau un accident vascular cerebral, sau de un medicament, cum ar fi un sedativ-hipnotic. Rata mortalităţii se apropie de 100%, cu excepţia cazului în care coma mixedem este recunoscută şi tratată prompt.

Terapia cu levotiroxină este principalul tratament la pacienţii cu hipotiroidism. Doza corectă este cantitatea necesară pentru a menţine TSH-ul seric în intervalul normal în hipotiroidismul primar. Cu toate acestea, menţinerea nivelului seric de T4 în intervalul normal este scopul când se tratează un pacient cu hipotiroidism central (hipofizar sau hipotalamic).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Descrieţi şi explicaţi consecinţele fiziologice ale hipotiroidismului (după cum este cel mai cunoscut) asupra următoarelor:

Sistemul nervos

Muşchi

Sistemul cardiovascular

Plămânii

Ficat

Sânge

tractul Gl

Piele

Sistemul reproducător

Rinichi

GUŞĂ

Etiologie

Mărirea difuză a tiroidei rezultă cel mai frecvent din stimularea prelungită de către TSH (sau un agent asemănător TSH). O astfel de stimulare poate fi rezultatul uneia dintre cauzele hipotiroidismului (de exemplu, TSH în tiroidita Hashimoto) sau hipertiroidismului (de exemplu, TSH-R [stim] Ab în boala Graves, hCG în tumorile cu celule germinale sau TSH în adenom hipofizar). Alternativ, guşa poate apărea la un pacient clinic eutiroidian. Tabelul 20-7 enumeră cauzele şi mecanismele patogenetice ale guşii.

TABELUL 20—7 Guşa: cauze şi mecanisme patogenetice.

Deficitul de iod este cea mai frecventă cauză a guşii în ţările în curs de dezvoltare. O dietă care conţine mai puţin de 10 pg/zi de iod împiedică sinteza hormonului tiroidian, rezultând un nivel crescut de TSH şi hipertrofie tiroidiană. Iodarea sării a eliminat această problemă în mare parte din lumea dezvoltată.

O guşă se poate dezvolta şi din ingestia de goitrogeni (factori care blochează sinteza hormonilor tiroidieni), fie în alimente, fie în medicamente. Goitrogenii dietetici se găsesc în legumele din familia Brassicaceae (de exemplu, rutabagas, varză, napi, manioc). O hidrocarbură goitrogenă a fost găsită şi în alimentarea cu apă în unele locaţii. Medicamentele care acţionează ca goitrogeni includ tioamide şi tiocianaţi (de exemplu, propiltiouracil, metimazol, nitroprusiat), sulfoniluree şi litiu. Litiul inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni şi poate, de asemenea, organizarea iodului. Majoritatea pacienţilor rămân clinic eutiroidieni deoarece producţia de TSH creşte.

O guşă congenitală asociată cu hipotiroidism (cretinism sporadic) poate apărea ca urmare a unui defect în oricare dintre etapele sintezei hormonilor tiroidieni (vezi Tabelul 20-5). Toate aceste defecte sunt rare.

Guşa cu hipertiroidism se datorează de obicei bolii Graves. În boala Graves, glanda este extinsă difuz din cauza stimulării de către TSH-R [stim] Ab (TSI) şi alţi anticorpi, mai degrabă decât de TSH.

Patogeneză şi patologie

În guşa rezultată în urma sintezei afectate de hormoni tiroidieni, există o scădere progresivă a T4 seric şi o creştere progresivă a TSH seric. Pe măsură ce TSH creşte, turnover-ul iodului de către glandă este accelerat, iar raportul dintre secreţia T3 şi secreţia T4 este crescut. În consecinţă, T3 seric poate fi normal sau crescut, iar pacientul poate rămâne clinic eutiroidian. Dacă există o afectare mai accentuată a sintezei hormonale, formarea guşii este asociată cu un T4 scăzut, T3 scăzut şi TSH crescut, iar pacientul devine clinic hipotiroidian.

În stadiile incipiente ale guşii, există o mărire difuză a glandei, cu hiperplazie celulară cauzată de stimularea TSH. Mai târziu, apar foliculi măriţi cu celule epiteliale foliculare aplatizate şi o acumulare de tireoglobulină. Această acumulare apare în special în guşa cu deficit de iod, poate pentru că tiroglobulina slab iodata este mai puţin uşor digerată de proteaze. Pe măsură ce stimularea TSH continuă, se pot dezvolta noduli multipli în unele zone şi se pot atrofia şi fibroza în altele, producând o guşă multinodulară (Figura

20-9).

FIGURA 20—9 Guşă multinodulară mare (săgeată) cu extensie substernală producând îngustarea traheală şi deviaţia spre dreapta. (Reprodus, cu permisiune, de la Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2017.)

La pacienţii cu deficit sever de iod sau defecte metabolice moştenite, se dezvoltă o guşă netoxică, deoarece secreţia hormonală afectată duce la o creştere a secreţiei de TSH. Creşterea nivelului seric de TSH are ca rezultat hiperplazia tiroidiană difuză. Dacă stimularea TSH este prelungită, hiperplazia difuză este urmată de hiperplazia focală cu necroză, hemoragie şi formare de noduli. Aceşti noduli variază adesea de la noduli „fierbinţi" care pot capta iodul şi pot sintetiza tiroglobulina la cei „reci" care nu pot. În guşile precoce, hiperplazia este dependentă de TSH, dar în etapele ulterioare nodulii devin noduli autonomi independenţi de TSH. Astfel, pe o perioadă de timp, poate exista o tranziţie de la o hiperplazie difuză netoxică, dependentă de TSH, la o guşă multinodulară toxică sau netoxică, independentă de TSH.

Mecanismul exact care stă la baza tranziţiei la creşterea şi funcţia autonomă este necunoscut. Cu toate acestea, mutaţii ale oncogenei gsp au fost găsite în noduli de la mulţi pacienţi cu guşă multinodulară. Se presupune că astfel de mutaţii apar în timpul diviziunii celulare induse de TSH. Oncogena gsp este responsabilă pentru activarea proteinei reglatoare de legare a GTP (Gs) în membrana celulelor foliculare. Se presupune că activarea cronică a acestei proteine şi a efectorului său, adenilil ciclază, are ca rezultat proliferarea celulelor tiroidiene, hiperfuncţia şi independenţa faţă de TSH.

Manifestări clinice

Odată cu decenii de stimulare a TSH, pot apărea hipertrofii considerabile şi mărirea glandelor. Într-un studiu patologic pe 200 de guşi îndepărtate chirurgical, dimensiunea medie a specimenului a fost de 10,5 ± 4,8 cm, iar greutatea medie a fost de 142,9 ± 113,3 g. Guşile foarte mari pot produce dificultăţi respiratorii secundare obstrucţiei traheei, disfagie secundară obstrucţiei esofagului sau compresia venei gâtului producând sindromul venei cave superioare (semnul Pemberton). Măririle mai modeste pun probleme cosmetice.

Unii pacienţi cu guşă multinodulară dezvoltă şi hipertiroidism târziu în viaţă (boala Plummer), în special după administrarea de iodură sau medicamente care conţin iod.

NODULI TIROIDIENI ŞI NEOPLASME

Tumorile tiroidei se prezintă de obicei ca o masă solitară în gât. Cel mai frecvent neoplasm, reprezentând 30% din toţi nodulii tiroidieni solitari, este adenomul folicular (nodul tiroidian benign). Este un nodul solitar, ferm, gri sau roşu, de până la 5 cm în diametru, înconjurat complet de o capsulă fibroasă. Ţesutul tiroidian normal din jur este comprimat de adenom. Microscopic, adenomul constă din foliculi cu aspect normal de dimensiuni diferite, uneori asociate cu hemoragie, fibroză, calcifiere şi degenerare chistică. Ocazional, sunt prezente doar panglici de celule foliculare, fără foliculi adevăraţi. Modificarea malignă apare probabil în mai puţin de 10% din adenoamele foliculare. Biopsia prin aspiraţie cu ac fin (FNA) a unui nodul tiroidian este testul standard de aur pentru a diferenţia între o masă tiroidiană benignă şi cea malignă. În ciuda sensibilităţii şi specificităţii ridicate a acestui test, aproximativ 20% din probele de biopsie FNA sunt raportate ca având o citologie nedeterminată. S-a sugerat o evaluare ulterioară utilizând un sistem de clasificare ARNm (clasificator de exprimare a genelor), analiza mutaţională (folosind un test de secvenţiere de generaţie următoare cu un panou extins de mutaţii punctuale şi fuziuni de gene) sau o combinaţie de teste. Un clasificator ARNm are o valoare predictivă negativă de 98%, ajutând pacienţii cu leziuni benigne să evite intervenţiile chirurgicale inutile. Analiza mutaţională, pe de altă parte, prezice care noduli sunt cel mai probabil să fie maligni. Aceste teste îl ajută pe clinician să decidă dacă pacientul cu o citologie de nodul tiroidian nedeterminat poate fi urmărit sau are nevoie de o intervenţie chirurgicală tiroidiană.

Cancerele tiroidiene nu sunt frecvente, dar incidenţa cancerului tiroidian este în creştere. Majoritatea sunt derivate din epiteliul folicular şi, în funcţie de aspectul lor microscopic, sunt clasificate ca carcinom papilar sau folicular. Factorul de risc major

care predispune la carcinomul epitelial tiroidian este expunerea la radiaţii, dar au fost recunoscuţi şi factori genetici. Majoritatea cancerelor papilare şi foliculare urmează un curs clinic prelungit (15-20 ani). Carcinomul papilar metastazează în mod obişnuit la ganglionii limfatici regionali din gât, în timp ce cancerul folicular tinde să se răspândească prin fluxul sanguin la locuri îndepărtate, cum ar fi osul sau plămânul. Carcinomul medular este un neoplasm mai puţin frecvent al celulelor C (celule parafoliculare) ale tiroidei care produc calcitonină (vezi capitolul 17). Aproximativ 30% din toate carcinoamele tiroidiene medulare sunt o manifestare a neoplaziei endocrine multiple de tip 2 (MEN-2), moştenite în mod autosomal dominant. Limfomul tiroidian şi cancerul tiroidian anaplazic sunt extrem de rare. Limfomul tiroidian este de obicei observat la un pacient cu tiroidită Hashimoto de lungă durată şi un debut brusc al creşterii tiroidei. Cancerul tiroidian anaplazic se referă la un cancer tiroidian agresiv dediferenţiat, adesea derivat dintr-un cancer tiroidian diferenţiat preexistent. La momentul diagnosticării cancerului tiroidian anaplazic, prognosticul rămâne foarte prost.

TULBURĂRI TIROIDEI ÎN SARCINĂ

Diagnosticul tulburărilor tiroidiene în timpul sarcinii necesită o înţelegere a modificărilor fiziologiei tiroidei şi a testelor funcţionale tiroidiene care însoţesc sarcina normală. Modificările majore sunt o creştere a globulinei serice care leagă tiroxina (TBG) şi stimularea receptorului de tirotropină de către gonadotropina corionica umană (hCG). Fatul depinde de hormonii tiroidieni materni pana in a zecea saptamana de gestatie cand tiroida fetala este capabila sa concentreze iodul si sa sintetizeze iodotironine. Femeile însărcinate pot dezvolta hipertiroidism, hipotiroidism, nodul tiroidian, guşă şi cancer tiroidian. Hipertiroidismul evident şi hipotiroidismul în timpul sarcinii sunt responsabile de evenimente obstetricale şi neonatale adverse şi trebuie tratate prompt. După sarcină, tiroidita postpartum se poate dezvolta în primele 6 până la 12 luni după naştere la femeile care au fost eutiroidiene în timpul sarcinii.

TESTE ANORMALE DE FUNCŢIE A TIROIDEI LA PERSOANE CLINIC EUTIROIDE

Creşteri şi scăderi ale proteinelor care leagă hormonii

Creşterile sau scăderile susţinute ale concentraţiei TBG şi a altor proteine de legare a tiroidei din plasmă sunt produse de câteva stări fiziologice normale şi dezordonate şi de medicamente (Tabelul 20-8). De exemplu, nivelurile de TBG sunt crescute în timpul sarcinii şi prin terapia cu estrogeni şi contraceptive orale. Nivelurile de TBG sunt scăzute în sindromul nefrotic şi prin terapia cu glucocorticoizi sau androgeni.

TABELUL 20-8 Efectele stărilor fiziologice normale şi dezordonate şi ale medicamentelor asupra proteinelor plasmatice de legare a tiroidei şi a nivelurilor hormonilor tiroidieni.

RT, invers Tr

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, de la Barrett KE et al, eds. Ganong's Rewew of Medical Physiology. a 24-a ed. McGraw-Hill, 2012.

Când are loc o creştere susţinută a concentraţiei de TBG şi a altor proteine de legare, concentraţia de hormoni tiroidieni liberi scade temporar. Această cădere stimulează secreţia de TSH, ceea ce duce apoi la o creştere a producţiei de hormon liber. În cele din urmă, se ajunge la un nou echilibru în care nivelurile plasmatice totale de T4 şi T3 sunt crescute, dar concentraţiile de hormoni liberi, rata de degradare a hormonilor şi rata secreţiei de TSH sunt normale. Prin urmare, indivizii care manifestă creşteri susţinute ale TBG şi ale altor proteine de legare rămân eutiroidieni. Când are loc o scădere susţinută a concentraţiei de TBG şi a altor proteine de legare, apar modificări echivalente în direcţia opusă şi din nou indivizii rămân eutiroidieni.

Proteine anormale de legare a hormonilor

Modificările concentraţiilor serice ale proteinelor care leagă hormonii transtiretină sau albumine singure, de obicei, nu provoacă modificări semnificative ale nivelurilor hormonilor tiroidieni. Cu toate acestea, au fost descrise mai multe sindroame neobişnuite de hipertiroxinemia eutiroidiană familială. În primul, un sindrom familial numit hipertiroxinemia disalbuminemică eutiroidiană, există o legare anormală a T4 (dar nu a T3) de albumină. În al doilea, există un nivel seric crescut al transtiretinei, o proteină tetramerică care transportă 15-20% din T4 circulant. În al treilea, există modificări ale structurii transtiretinei produse de diferite mutaţii punctuale care pot creşte semnificativ afinitatea acesteia pentru T4. În unele familii, aceste mutaţii ale transtiretinei sunt transmise prin moştenire autosomal dominantă. În toate cele trei sindroame, T4 total este crescut, dar T4 liber este normal şi pacienţii sunt eutiroidieni. A fost descris şi un al patrulea sindrom în care există rezistenţă atât hipofizară, cât şi periferică la hormonul tiroidian. Această afecţiune se poate datora mutaţiilor punctuale ale genei receptorului tiroidian uman (hTR-fll), rezultând receptori T3 nucleari anormali.

Efectele bolilor nontiroidiene şi medicamentelor

Mai multe boli nontiroidiene şi diferite medicamente inhibă 5'-deiodinaza care transformă T4 în T3, ducând la o scădere a T3 plasmatică. Condiţiile sau bolile care deprimă 5'-deiodinaza includ arsuri sau traumatisme severe, intervenţii chirurgicale, cancer avansat, ciroză, insuficienţă renală, infarct miocardic, febră prelungită, deprivare calorică (post, anorexie nervoasă, malnutriţie) şi deficit de seleniu. Scăderea T3 seric în bolile nontiroidiene este considerată a fi o schimbare fiziologică adaptativă, permiţând pacientului bolnav să conserve energie şi proteine. Medicamentele care deprimă 5'-deiodinaza includ glucocorticoizi, propranolol, amiodarona, propiltiouracil şi coloranţi pentru colecistografie (de exemplu, ipodat, acid iopanoic).

Deoarece T3 este hormonul tiroidian activ major la nivel de ţesut, este surprinzător faptul că pacienţii cu boală nontiroidiană uşoară până la moderată prezintă niveluri normale de

TSH în ciuda nivelurilor scăzute de T3 şi nu par hipotiroidieni. Cu toate acestea, astfel de pacienţi îşi păstrează capacitatea de a răspunde la o reducere suplimentară (sau la o creştere) a T3 seric prin creşterea (sau scăderea) secreţiei de TSH hipofizar. Pacienţii cu boli severe (de exemplu, cei supuşi unui transplant de măduvă osoasă pentru leucemie) pot manifesta secreţie afectată de TSH.

Majoritatea pacienţilor cu boli nontiroidiene au niveluri serice scăzute de T3 legate de scăderea conversiei periferice a T4 în T3. Cu toate acestea, la unii pacienţi, cauza principală a nivelului scăzut de T3 seric este o secreţie redusă de T4 de către glandă. În altele, legarea T4 şi T3 de către proteinele serice de legare a tiroidei este afectată din cauza concentraţiilor scăzute de proteine de legare a tiroidei (vezi Tabelul 20-8) şi a prezenţei inhibitorilor de legare circulanţi.

Starea scăzută a T3 dispare în general odată cu recuperarea după boală sau cu încetarea medicamentului. Printre pacienţii grav bolnavi cu niveluri scăzute de T3, studiile clinice nu au demonstrat un beneficiu al înlocuirii T3. Deoarece nivelurile scăzute de T3 sunt dificil de interpretat în timpul bolii acute, abordarea diagnostică ar trebui să se bazeze în primul rând pe nivelurile serice de TSH.

Disfuncţia tiroidiană subclinică

Odată cu dezvoltarea unor teste de laborator mai sensibile ale funcţiei tiroidiene, este din ce în ce mai recunoscut faptul că unii indivizi eutiroidieni din punct de vedere clinic au disfuncţie tiroidiană subclinică, definită prin niveluri scăzute sau ridicate de TSH, dar niveluri circulante normale de T4 şi T3. Mulţi indivizi cu boală tiroidiană subclinică au teste de stimulare a TRH anormale, dar semnificaţia clinică a acestor anomalii biochimice continuă să fie dezbătută. Hipotiroidismul subclinic este definit ca un nivel crescut de TSH (peste intervalul de referinţă normal), dar cu niveluri normale de hormoni tiroidieni circulanţi. Hipotiroidismul subclinic este mai frecvent în rândul femeilor şi în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani, la care prevalenţa este de până la 10-12%. Este important că simptomele şi semnele tipice ale hipotiroidismului evident, inclusiv creşterea în greutate, oboseala şi intoleranţa la frig, nu sunt asociate în mod constant cu disfuncţia subclinică. Cauzele care stau la baza hipotiroidismului subclinic sunt similare cu cele asociate cu hipotiroidismul evident, în special tiroidita Hashimoto, dar o proporţie substanţială nu are etiologie evidentă. În prezenţa autoanticorpilor tiroidieni circulanţi (anti-TPO), aproximativ 5% dintre persoanele cu hipotiroidism subclinic progresează la hipotiroidism evident în fiecare an, comparativ cu 2% pe an sau mai puţin în rândul celor fără autoanticorpi tiroidieni.

Analizele grupate ale datelor din mai multe studii prospective sugerează că hipotiroidismul subclinic este asociat cu un risc crescut de boală cardiacă aterosclerotică şi insuficienţă cardiacă, în special la persoanele ale căror niveluri de TSH sunt mai mari de 10 mU/L. Alte studii sugerează că riscul de complicaţii cardiovasculare poate fi limitat la persoanele mai tinere (cei mai tineri de 55 de ani). Unele studii, dar nu toate, sugerează anomalii neurocognitive subtile, în special legate de funcţiile executive.

Din păcate, nu există studii randomizate mari de tratament subclinic al hipotiroidismului cu obiective clinice, cum ar fi bolile de inimă sau insuficienţa cardiacă. Unii indivizi raportează o toleranţă îmbunătăţită la efort şi un sentiment îmbunătăţit de bunăstare atunci când li se administrează suficientă tiroxină pentru a normaliza TSH-ul seric, dar nu există suficiente dovezi pentru a recomanda tratamentul de rutină al persoanelor cu hipotiroidism subclinic persistent care nu progresează spre hipotiroidism evident. Un studiu multicentric controlat cu placebo în Europa (TRUST) a fost conceput pentru a aborda această problemă, iar rezultatele publicate au arătat că levotiroxina nu a oferit beneficii simptomatice pentru pacienţii vârstnici cu hipotiroidism subclinic.

Hipertiroidismul subclinic este definit ca un nivel scăzut de TSH (sub intervalul normal de referinţă), dar cu niveluri normale de hormoni tiroidieni circulanţi. Se crede că nodulii tiroidieni autonomi sau boala Graves precoce reprezintă majoritatea cazurilor. Prevalenţa hipertiroidismului subclinic este considerabil mai mică decât cea a hipotiroidismului subclinic la 1-3% dar creşte şi cu vârsta. Simptomele şi semnele clasice ale hipertiroidismului sunt de obicei absente în rândul persoanelor cu hipertiroidism subclinic. Istoria naturală a hipertiroidismului subclinic nu este bine cunoscută, dar un studiu asupra femeilor în postmenopauză cu hipertiroidism subclinic endogen a constatat că peste 50% au avut niveluri normale de TSH după 1 an de urmărire.

Studiile prospective au demonstrat anomalii subtile ale contractilităţii cardiace la indivizii cu hipertiroidism subclinic şi un studiu prospectiv a constatat că persoanele în vârstă de peste 65 de ani cu niveluri de TSH mai mici de 0,1 mU/L aveau un risc de trei ori mai mare de a dezvolta fibrilaţie atrială decât cei cu niveluri normale de TSH. Hipertiroidismul subclinic poate fi, de asemenea, asociat cu pierderea osoasă şi fractură la femeile aflate în postmenopauză. Într-un studiu prospectiv al femeilor cu vârsta peste 65 de ani, riscurile de fractură a şoldului şi a coloanei vertebrale au fost de două până la trei ori mai mari în rândul celor cu niveluri de TSH mai mici de 0,1 mU/L (în cea mai mare parte din supraînlocuirea hormonilor tiroidieni) în comparaţie cu cele cu niveluri normale de TSH.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce este guşa?

Care sunt cauzele şi mecanismele formării guşii?

Care este baza pentru trecerea de la hiperplazia difuză netoxică, dependentă de TSH la o guşă multinodulară toxică sau netoxică, independentă de TSH?

Cât de mare poate deveni glanda tiroidă cu decenii de stimulare?

Care sunt diferitele tipuri de cancer tiroidian şi caracteristicile lor?

Care sunt unele condiţii fiziologice şi fiziopatologice în care metabolismul tiroidian este alterat? Cum şi cu ce efecte?

Care este starea generală a tiroidei a unui pacient cu o scădere susţinută a globulinei care leagă tiroida?

Care sunt câţiva dintre factorii care deprimă activitatea 5'-deiodinazei?

Cum afectează sarcina şi bolile nontiroidiene de obicei nivelul hormonilor tiroidieni?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 782-84 pentru răspunsuri)

CAZUL 106

O femeie de 25 de ani se prezintă cu o plângere de scădere rapidă în greutate, în ciuda unui apetit vorace. Examenul fizic evidenţiază tahicardie (frecvenţa pulsului 110 bpm în repaus), piele fină umedă, o tiroidă mărită simetric, slăbiciune uşoară a muşchilor cvadriceps bilateral şi tremor fin. Aceste descoperiri sugerează cu tărie hipertiroidismul.

Întrebări

Ce alte trăsături ale istoriei ar trebui scoase în evidenţă?

Ce alte constatări fizice ar trebui căutate?

Se comandă TSH-ul seric şi nivelul de tiroxină liberă. Ce rezultate ar trebui anticipate?

Care sunt cauzele posibile ale stării acestui pacient?

Care este cea mai frecventă cauză a stării acestui pacient şi care este patogeneza acestei tulburări?

Care este patogeneza tahicardiei acestui pacient, pierderea în greutate, modificările pielii, guşa şi slăbiciunea musculară?

CAZUL 107

O femeie de 45 de ani se plânge de oboseală, de 30 de kilograme de creştere în greutate în ciuda dietei, de constipaţie şi de menoragie. La examenul fizic, tiroida nu este palpabilă; pielea este rece, uscată şi aspră; zgomotele inimii sunt liniştite; iar pulsul este de 50 bpm. Examenele rectale şi pelvine nu evidenţiază anomalii, iar scaunul este negativ pentru sânge ocult. Rezultatele clinice sugerează hipotiroidism.

Întrebări

Ce alte trăsături ale istoriei ar trebui scoase în evidenţă? Ce alte constatări ar trebui căutate la examenul fizic?

Care este patogeneza simptomelor acestui pacient?

Ce teste de laborator ar trebui comandate şi ce rezultate ar trebui anticipate?

Care sunt cauzele posibile ale stării acestui pacient? Care este cel mai probabil?

Ce alte afecţiuni pot fi asociate cu această tulburare?

CAZUL 108

O femeie de 40 de ani care a emigrat recent din Afganistan vine la un cabinet pentru a stabili îngrijiri medicale. Ea se plânge doar de oboseală uşoară şi depresie. Examenul fizic evidenţiază o tiroidă proeminentă, mărită simetric, de aproximativ două ori dimensiunea normală. Restul examinării este neremarcabil.

Întrebări

Ce alte trăsături ale istoriei ar trebui scoase în evidenţă?

Care este cea mai probabilă cauză a măririi tiroidei a pacientului? Care este mecanismul patogenetic de formare a guşii în această boală?

Ce teste de laborator ar trebui să fie comandate şi de ce?

CAZUL 109

Un bărbat de 47 de ani se plânge de nervozitate, dificultăţi de concentrare, nelinişte şi insomnie. El a slăbit 25 de kilograme în ultimele 6 săptămâni şi se plânge de intoleranţă la căldură. Examenul fizic evidenţiază un nodul de 1 cm în lobul stâng al glandei tiroide.

Întrebări

Care este cea mai probabilă explicaţie pentru starea pacientului?

Ce teste de laborator ar trebui comandate pentru a confirma diagnosticul? Care v-aţi aştepta să fie rezultatele?

Ce evaluare suplimentară a nodulului ar putea fi întreprinsă?

Dacă se face o biopsie, la ce se poate aştepta în raportul medicului patolog?

CAZUL 110

O femeie de 28 de ani revine pentru urmărire după ce testele de laborator de rutină arată un nivel total de T4 semnificativ crescut. Pacientul este total asimptomatic, iar examenul fizic este neremarcabil.

Întrebări

Ce afecţiuni şi medicamente ar putea fi responsabile pentru această prezentare?

Ce alte teste de laborator ar trebui comandate?

Dacă pacienta este însărcinată, cum poate fi explicată nivelul crescut al T4 plasmatic total?

Dacă mai mulţi membri asimptomatici ai familiei au fost informaţi despre rezultate similare ale testelor de laborator, care este cea mai probabilă explicaţie a tulburării pacientului?

CAZUL 111

O femeie în vârstă de 41 de ani cu antecedente familiale de hipotiroidism are TSH-ul controlat în timpul unui examen fizic de rutină. TSH-ul ei este de 7,8 mU/L (normal: <4,5 mU/L). Se simte bine şi neagă orice creştere în greutate, oboseală, intoleranţă la frig şi piele uscată. Testele ulterioare dezvăluie niveluri circulante normale de T4 şi T3, dar autoanticorpi pozitivi cu peroxidază tiroidiană (anti-TPO).

Întrebări

Care este riscul pacientului de a evolua spre hipotiroidism evident?

Care sunt posibilele consecinţe ale hipotiroidismului subclinic?

Dacă valorile ei de laborator rămân stabile şi nu dezvoltă noi simptome, ar trebui să fie tratată?

CAZUL 112

O femeie de 67 de ani aduce rezultatele analizelor de sânge pe care le-a făcut în timp ce aplica pentru o poliţă de asigurare de viaţă. Valorile ei de laborator sunt normale, cu excepţia unui TSH de 0,1 mU/L. (normal: >0,5 mU/L). Se simte bine şi neagă palpitaţiile, pierderea în greutate, intoleranţa la căldură şi schimbările intestinale

miscarile. Testele ulterioare dezvăluie niveluri circulante normale de T4 şi T3.

Întrebări

Care sunt unele posibile complicaţii ale hipertiroidismului subclinic?

Ce două afecţiuni reprezintă majoritatea cazurilor de hipertiroidism subclinic?

Este întotdeauna necesar tratamentul pentru această afecţiune?

REFERINȚE

General

Barbesino G şi colab. Revizuire clinică: utilitatea clinică a anticorpilor receptorilor TSH. J Clin Endocrinol Metab. 2013 iunie;98(6):2247-55. [PMID: 23539719]

Cooper DS şi colab. Glanda tiroida. Capitolul 7. În: Gardner DG et al, eds. Endocrinologia de bază şi clinică a lui Greenspan, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.

Grais IM şi colab. Tiroida şi inima. Am J Med. 2014 august;127(8):691-8. [PMID: 24662620]

Ladenson PW. Medicina de precizie vine la tiroidologie. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):799- 803. [PMID: 26908108]

Leung AM şi colab. Disfuncţie tiroidiană indusă de iod. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2012 Oct;19(5):414-9. [PMID: 22820214]

Rugge JB şi colab. Screeningul şi tratamentul disfuncţiei tiroidiene: o analiză a dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. Ann Intern Med. 2015 6 ianuarie;162(1):35-45. [PMID: 25347444]

Taylor PN şi colab. Revizuire clinică: o revizuire a consecinţelor clinice ale variaţiei funcţiei tiroidiene în intervalul de referinţă. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3562-71. [PMID: 23824418]

Hipertiroidismul

Bahn RS. Autoimunitate şi boala Graves. Clin Pharmacol Ther. 2012 Apr;91(4):577-9. [PMID: 22434030]

Burch HB şi colab. Managementul bolii Graves: o revizuire. JAMA. 2015;314(23):2544-54. [PMID:26670972]

De Leo S et al. Hipertiroidismul. Lancet. 2016;388:306-18. [PMID: 27038492]

Hampton J. Urgenţe de tulburare a glandei tiroide: furtuna tiroidiană şi comă mixedem. AACN Adv Crit Care. 2013 iulie-sept;24(3):325-32. [PMID: 23880755]

Khong JJ şi colab. Patogenia bolii oculare tiroidiene: revizuire şi actualizare asupra mecanismelor moleculare. Br J Oftalmol. 2016 ian;100(1):142-50. [PMID: 26567024]

Sahli E şi colab. Oftalmopatia asociată tiroidei. Turk J Oftalmol. 2017;47:94-105. [PMID: 28405484]

Smith TJ şi colab. boala lui Graves. N Engl J Med. 2016;375:1552-65. [PMID: 27797318]

Wirth CD şi colab. Disfuncţia tiroidiană subclinică şi riscul de fracturi: o revizuire sistematică şi meta-

analiză. Ann Intern Med. 2014 august 5;161(3):189-99. [PMID: 25089863]

Hipotiroidismul

Antonelli A şi colab. Tulburări autoimune ale tiroidei. Autoimmun Rev. 2015 (14):174-80. [PMID: 25461470]

Caturegli P et al. Tiroidita Hashimoto: criterii clinice şi de diagnostic. Autoimmun Rev. 2014 (13):391-7. [PMID 24434360]

Hampton J. Urgenţe de tulburare a glandei tiroide: furtuna tiroidiană şi comă mixedem. AACN Adv Crit Care. 2013 iulie-sept;24(3):325-32. [PMID: 23880755]

Szinnai G. Genetica clinică a hipotiroidismului congenital. Endocr Dev. 2014;26:60-78. [PMID: 25231445]

Zimmermann MB şi colab. Deficit de iod şi tulburări tiroidiene. Lancet Diabet Endocrinol. 2015;4:286- 95. [PMID: 25591468]

Guşă

Knobel M. Epidemiologie, caracteristici clinice şi tratamentul guşilor netoxice difuze şi multinodulare. J Endocrinol Invest. 2016;4:357-73. [PMID 26392367]

Sorensen JR şi colab. Impactul guşii şi tratamentul acesteia asupra traheei, fluxului de aer, esofagului şi funcţiei de deglutiţie. O revizuire sistematică. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Aug;28(4):481- 94. [PMID: 25047200]

Noduli tiroidieni şi neoplasme

Bhatia P et al. Potenţialul de diagnostic al testelor moleculare auxiliare în diferenţierea nodulilor tiroidieni benign şi maligni. Anticancer Res. 2015 Mar;35(3):1237-41. [PMID: 25750270]

Ferris RL şi colab. Declaraţia Asociaţiei Americane a Tiroidiei privind aplicarea chirurgicală a profilării moleculare a nodulilor tiroidieni: impactul actual asupra luării deciziilor perioperatorii. tiroida. 2015 iulie;25(7):760-8. [PMID: 26058403]

Krătky J şi colab. Noduli tiroidieni: perspectivă fiziopatologică asupra oncogenezei şi tehnici noi de diagnostic. Physiol Res. 2014;63(Suppl 2):S263-75. [PMID: 24908232]

Kuo LE şi colab. Managementul bolii nodulare tiroidiene: clasificări citopatologice actuale şi teste genetice. Surg Oncol Clin N Am. 2016 ian;25(1):1-16. [PubMed PMID: 26610771

Niedziela M. Noduli tiroidieni. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;28(2):245-77. [PMID: 24629865]

Trimboli P et al. Carcinoame cu mutaţie BRAF printre nodulii tiroidieni cu raport anterior FNA nedeterminat: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Mar;84(3):315-20. [PMID: 25920006]

Tuluc M et al. Citologie tiroidiană. Otolaryngol Clin North Am. 2014 Aug;47(4):475-89. [PMID: 25041952]

Yip L. Markeri moleculari pentru diagnosticul cancerului tiroidian, prognosticul şi terapia ţintită. J Surg Oncol. 2015 ian;111(1):43-50. [PMID: 25155423]

Zhang M şi colab. Testarea moleculară a nodulilor tiroidieni: o revizuire a testelor actuale disponibile pentru specimenele de aspiraţie cu ac fin. Arch Pathol Lab Med. 2016 Dec;140(12):1338-44. [PMID: 27557410]

Tulburări tiroidiene în sarcină

Carney LA şi colab. Boala tiroidiană în sarcină. Sunt un medic de familie. 2014 Feb 15;89(4):273-8. Eroare în: Am Fam Physician. 2014 Iul 1;90(1):8. [PMID: 24695447]

Casey BM şi colab. Tratamentul hipotiroidismului subclinic sau al hipotiroxinemiei în timpul sarcinii. N Engl J Med. 2017;376 (9):815-25. [PMID: 28249134]

Negro R şi colab. Diagnosticul şi managementul hipotiroidismului subclinic în sarcină. BMJ. 2014 Oct 6;349:g4929. [PMID: 25288580]

Pearce EN. Tulburări tiroidiene în timpul sarcinii şi postpartum. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 iulie;29(5):700-6. [PMID: 26028555]

Tong Z şi colab. Efectul disfuncţiei tiroidei materne subclinice şi al autoimunităţii asupra restricţiei de creştere intrauterină: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Medicină (Baltimore). 2016 mai;95(19):e3677. [PMID: 27175703]

Yalamanchi S şi colab. Tulburări tiroidiene în sarcină. Curr Opinie Obstet Gynecol. 2015 Dec;27(6):406-15. [PMID: 26485458]

Teste anormale ale funcţiei tiroidiene la indivizi clinic eutiroidieni, hipotiroidism subclinic şi hipertiroidism subclinic

Carle A şi colab. Managementul bolii endocrine: tireotoxicoza subclinica: prevalenta, cauze si alegerea terapiei. Eur J Endocrinol. 2017 iunie;176(6):R325-37. [PMID: 28274949]

Carpi A şi colab. Hipertiroidismul subclinic şi manifestările cardiovasculare: o reevaluare a asocierii. Intern Emerg Med. 2013 Apr;8(Suppl 1):S75-7. [PMID: 2346289]

Guo QH şi colab. Sindromul de rezistenţă la hormoni tiroidieni cauzat de mutaţia heterozigotă A317T în gena p receptorului hormonului tiroidian: raport al unui pedigree chinez şi revizuire a literaturii. Medicină (Baltimore). 2016 aug;95(33):e4415. [PMID: 27537566]

Onigata K şi colab. Rezistenţa la hormonul tiroidian. Endocr Dev. 2014;26:118-29. [PMID: 25231448]

Ortiga-Carvalho TM şi colab. Receptorii hormonilor tiroidieni şi rezistenţa la tulburările hormonilor tiroidieni. Nat Rev Endocrinol. 2014 Oct;10(10):582-91. [PMID: 25135573]

Palmeiro C şi colab. Hipertiroidismul subclinic şi riscul cardiovascular: recomandări de tratament. Cardiol Rev. 2013 Nov-Dec;21(6):300-8. [PMID: 23563523]

Stott DJ și colab. Terapia cu hormoni tiroidieni pentru adulții în vârstă cu hipotiroidism subclinic. N Engl J Med. 29 iunie 2017;376(26):2534-44. [PMID: 28402245]

CAPITOL

21

Tulburări ale cortexului suprarenal

Tobias Else, MD, și Gary D. Hammer, MD, PhD

Glanda suprarenală este de fapt două organe endocrine, unul înfășurat în jurul celuilalt. Cortexul suprarenal exterior secretă mulți hormoni steroizi diferiți, inclusiv glucocorticoizi precum cortizolul, mineralocorticoizi precum aldosteronul și steroizii legați de androgeni, în principal dehidroepiandrosteronul (DHEA) și sulfatul de DHEA (DHEAS). Glucocorticoizii ajută la reglarea metabolismului carbohidraților, proteinelor și grăsimilor. Mineralocorticoizii ajută la reglarea echilibrului Na+ și K+ și a volumului lichidului extracelular. Glucocorticoizii și mineralocorticoizii sunt esențiali pentru supraviețuire, dar nu a fost determinat un rol esențial pentru androgenii suprarenale. Medula suprarenală internă, discutată în capitolul 12, secretă catecolamine (epinefrină, norepinefrină și dopamină).

În principal datorită efectelor lor imunosupresoare și antiinflamatorii puternice, glucocorticoizii sunt utilizați în mod obișnuit în doze farmacologice pentru a trata boli precum tulburările autoimune. Interesant, deși efectele nocive ale glucocorticoizilor în stările de hipercortizolism și efectele benefice ale utilizării lor în farmacoterapie sunt bine înțelese, rolul real al glucocorticoizilor endogeni în homeostazia metabolică în perioadele de stres minim rămâne oarecum enigmatic.

Tulburările majore ale cortexului suprarenal (Tabelul 21-1) se caracterizează printr-o secreție excesivă sau deficitară a fiecărui tip de hormon corticosuprarenal: hipercortizolism (sindrom Cushing), insuficiență suprarenală (boala Addison), hiperaldosteronism (aldosteronism), hipoaldosteronism și exces de androgeni.

TABELUL 21—1 Principalele boli ale glandelor suprarenale.

Hiperfuncția cortexului

Hiperplazie bilaterală

Excesul de ACTH (afectează în principal zona fasciculată și zona reticulară)

Deficiențe enzimatice (cu exces de ACTH)

(cu exces de androgeni și deficit de cortizol)

Hiperplazie macronodulară independentă de ACTH (de exemplu, expresia receptorului ectopic)

Adenom

Aldosteronismul primar

Hipercortizolism (sindromul Cushing)

Hiperandrogenism (virilizare) (rar)

Carcinom

Sindromul Cushing

Virilizarea

Feminizare (rar)

Hipofuncţia cortexului

Distrugerea bilaterală a glandelor suprarenale (boala Addison)

Hiperplazia suprarenală congenitală (de exemplu, deficit de 21-hidroxilază)

Autoimună

Infecţie

Ischemie, şoc

Hemoragie, anticoagulare

Cancer metastatic

Hemocromatoza

Congenital (de exemplu, hipoplazie citomegalică adrenocorticală, mutaţie DAX1)

Hiperfuncţia medulară

Feocromocitom

Hiperplazie (rar)

Altele: ganglioneurom, neuroblastom

Hipofuncţia medulară

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE ALE CORTEXULUI SUPRRENAL

ANATOMIE

Glandele suprarenale sunt organe pereche situate în zona retroperitoneală în apropierea polilor superiori ai rinichilor (Figura 21-1). Sunt structuri turtite, în formă de semilună, care împreună cântăresc în mod normal aproximativ 8-10 g. Fiecare este acoperit de o capsulă fibroasă strânsă şi înconjurat de grăsime. Fluxul de sânge către suprarenale este abundent.

FIGURA 21-1 Glandele suprarenale umane. Observaţi locaţia suprarenalei la polul superior al fiecărui rinichi. Ţesutul corticosuprarenal este punctat; ţesutul medular suprarenal este gri. De asemenea, sunt prezentate (turcoaz) locurile extrasuprarenale în care se găsesc uneori ţesuturi corticale şi medulare. (Redesenat, cu permisiune, din

Forsham PH. Cortexul suprarenal. În: Williams RH, ed. Manual de endocrinologie, ed. a IV-a. Saunders, 1968. Copyright © Elsevier.)

În general, fiecare glandă este formată din două straturi concentrice: stratul periferic galben este cortexul suprarenal, iar stratul central brun-roşcat este medula suprarenală. Ţesutul cortical suprarenal se găseşte uneori în alte locuri, de obicei în apropierea rinichiului sau de-a lungul căii parcurse de gonade în timpul coborârii lor embrionare (vezi Figura 21-1).

HISTOLOGIE

Cortexul suprarenal poate fi subdivizat în trei straturi concentrice: zona glomeruloasă, zona fasciculată şi zona reticulară (Figura 21-2). Zona glomeruloasă este stratul exterior, situat imediat sub capsulă. Celulele zonei glomeruloase sunt aranjate în grupuri strâns împachetate, rotunjite sau arcuite, înconjurate de capilare. Ei secretă mineralocorticoizi, în primul rând aldosteron. Zona fasciculata este stratul mijlociu al cortexului. Celulele zonei fasciculate au formă poliedrică şi dispuse în şnururi sau coloane drepte, de una sau două celule groase, mergând în unghi drept faţă de capsulă cu capilare între ele. Zona reticulară, cel mai interior strat al cortexului, se află între zona fasciculata şi medula suprarenală, reprezentând doar 7% din masa glandei suprarenale. Celulele zonei reticulare sunt mai mici decât celelalte două tipuri şi sunt dispuse în cordoane neregulate întreţesute într-o reţea. Celulele zonei fasciculate secretă glucocorticoizi, în primul rând cortizol, iar celulele zonei reticulare secretă hormoni steroizi legaţi de androgeni precum dehidroepiandrosteronul (DHEA). Aceşti hormoni steroizi sunt molecule liposolubile cu greutate moleculară mică, derivate din colesterol şi sunt capabili să difuzeze liber prin membranele celulare.

FIZIOLOGIA CORTEXULUI ADRENAL NORMAL

1. Glucocorticoizi

Sinteza glucocorticoizilor, legarea proteinelor şi metabolismul

Cortizolul şi corticosteronul sunt denumiţi glucocorticoizi deoarece cresc producţia hepatică de glucoză prin stimularea catabolismului grăsimilor şi proteinelor periferice pentru a oferi substrat pentru gluconeogeneza hepatică. Glucocorticoizii ajută la reglarea metabolismului carbohidraţilor, proteinelor şi grăsimilor. Acţionează asupra aproape tuturor celulelor corpului.

A. Sinteza şi legarea de proteinele plasmatice — Principalul glucocorticoid secretat de cortexul suprarenal este cortizolul. Figura 21-3 ilustrează căile de biosinteză pentru acest hormon.

O zonă glomeruloasă

CHOI

Zona fasciculata

Zona reticulară

Colesterolul

Colesterol desmolaza

V

Pregnenolonă

T

Progesteron

T

Deoxicorticosteron (DOC)

® şi Aldosteron

> r sintetaza

Corticosteronul

Aldosteron sintetaza

▼

Aldosteron

CH2OH

C=O

Colesterolul

Colesterol desmolaza

Pregnenolonă

17-OH pregnenolonă

17-OH progesteron

11-Deoxicortizol

cortizolul

C=O

<—OH

CH2OH

Colesterolul

Pregnenolonă

17-OH pregnenolonă

Complex

■> DHEAS

Colesterol desmolaza

Dehidroepiandrosteron

(DHEA)

Androstenedionă

0

FIGURA 21-3 A: Căi simplificate ale sintezei steroizilor în diferite zone ale cortexului suprarenal. Observaţi diferenţele dintre tipurile de enzime necesare şi ordinea diferită a reacţiilor enzimatice în diferite zone. B: Enzime implicate în sinteza steroizilor. Patru dintre cele cinci enzime implicate sunt citocromul P450, care sunt cunoscute în mod obişnuit după numărul lor de citocrom (CYP), aşa cum se arată.

Cortizolul este secretat în stare nelegată, dar circulă legat de plasmă

proteine. Se leagă în principal de corticosteroid-binding globulina (CBG) (sau transcortină) și într-o măsură mai mică de albumină. Legarea de proteine servește în principal la distribuirea și livrarea hormonului către țesuturile țintă, dar, de asemenea, întârzie clearance-ul metabolic și previne fluctuațiile marcate ale nivelului de cortizol în timpul secreției episodice de către glandă.

Corticosteroid-Binding Globulin—CBG (greutate moleculară ~ 50.000 Da) este o a-globulină sintetizată în ficat. Producția sa este crescută de sarcină, terapie cu estrogeni sau contraceptive orale, hipertiroidism, diabet zaharat, anumite tulburări hematologice și exces de CBG familial. Când nivelul CBG crește, mai mult cortizol este legat, iar nivelul de cortizol liber scade temporar. Această cădere stimulează secreția de hormon adrenocorticotrop hipofizar (ACTH) și o producție mai mare de cortizol suprarenal. În cele din urmă, nivelul de cortizol liber și secreția de ACTH revin la normal, dar cu un nivel ridicat de cortizol legat de proteine și, prin urmare, cortizol total crescut. În mod similar, atunci când nivelul de CBG scade, nivelul de cortizol liber crește. Producția de CBG este scăzută în ciroză, sindrom nefrotic, hipotiroidism, mielom multiplu și deficit familial de CBG.

Glucocorticoid liber și legat - în mod normal, aproximativ 96% din cortizolul circulant este legat de CBG, iar 4% este liber (nelegat). Hormonul legat este inactiv. Hormonul liber este activ fiziologic. Nivelul normal de cortizol plasmatic total de dimineață este de 5-20 pg/dL (140-550 nmol/L). Deoarece cortizolul este legat de proteine într-un grad mai mare decât corticosteronul, timpul său de înjumătățire în circulație este mai lung (~60-90 minute) decât cel al corticosteronului (~50 minute).

Metabolism - Glucocorticoizii sunt metabolizați în ficat și conjugați cu grupări glucuronide sau sulfat. Metaboliții conjugați inactivi sunt excretați în urină și scaun. Metabolismul cortizolului este scăzut la copilărie, bătrânețe, sarcină, boli hepatice cronice, hipotiroidism, anorexie nervoasă, intervenții chirurgicale, înfometare și alte

cazuri de stres fiziologic major. Catabolismul cortizolului este crescut în tireotoxicoză. Datorită legăturii sale avide de proteine şi a metabolismului extins înainte de excreţie, mai puţin de 1% din cortizolul secretat apare în urină sub formă de cortizol liber.

Reglarea secreţiei

Hormonul adrenocorticotrop şi hormonul de eliberare a corticotropinei — Secreţia de glucocorticoizi este reglată în principal de ACTH, o polipeptidă cu 39 de aminoacizi secretată de hipofiza anterioară. Timpul său de înjumătăţire în circulaţie este foarte scurt (~10 minute). Locul catabolismului său este necunoscut. ACTH reglează atât secreţia bazală a glucocorticoizilor, cât şi secreţia crescută a acestora provocată de stres.

ACTH, la rândul său, este reglat de hormonul hipotalamic de eliberare a corticotropinei (CRH), o polipeptidă de 41 de aminoacizi secretată în eminenta mediană a hipotalamusului. Secreţia de CRH de către hipotalamus este reglată de o varietate de neurotransmiţători (Figura 21-4) ca răspuns la factorii de stres fizic şi emoţional. Hipotalamusul este supus influenţelor de reglementare din alte părţi ale creierului, inclusiv din sistemul limbic. CRH este transportat în vasele portal-hipofizice în hipofiza anterioară (vezi capitolul 19). Acolo, CRH determină o creştere rapidă a secreţiei de ACTH. Aceasta, la rândul său, duce la o creştere tranzitorie a secreţiei de cortizol de către suprarenale. Arginina-vasopresina (AVP) este o peptidă hipotalamică suplimentară care reglează eliberarea de ACTH.

FIGURA 21-4 Mecanismul de feedback al secreţiei ACTH-glucocorticoizi. Săgeţile continue indică stimularea; săgeţi întrerupte, inhibiţie. (Redesenat, cu permisiune, din Junqueira LC et al, eds. Basic Histology, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2003.)

Controlul secreţiei de ACTH şi CRH/AVP implică trei componente: secreţia episodică şi ritmul diurn al ACTH, răspunsurile la stres ale axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi inhibarea cu feedback negativ a secreţiei de ACTH de către cortizol (vezi Figura 21-4).

Ritmul episodic şi diurn al secreţiei de ACTH — ACTH este secretat în explozii episodice pe parcursul zilei, urmând un ritm diurn (circadian), cu explozii cele mai frecvente dimineaţa devreme şi mai puţin frecvente seara (Figura 21-5). Nivelul maxim de cortizol din plasmă are loc în mod normal între 6:00 şi 8:00 dimineaţa (în timpul somnului, chiar înainte de trezire) şi nadirul în jurul orei 12:00. Ritmul diurn al secreţiei de ACTH persistă la pacienţii cu insuficienţă suprarenală care primesc doze de întreţinere de glucocorticoizi, dar se pierde în sindromul Cushing. Ritmul diurn este alterat şi de modificări ale tiparelor de somn (de exemplu, munca în schimburi), expunerea la lumină-întuneric sau aportul de alimente; stres fizic, cum ar fi boli majore, intervenţii chirurgicale, traume sau foame; stres psihologic, inclusiv anxietate severă, depresie şi manie; tulburări ale sistemului nervos central (SNC) şi hipofizare;

boli hepatice şi alte afecţiuni care afectează metabolismul cortizolului; boală cronică de rinichi; alcoolism; şi medicamente antiserotoninergice cum ar fi ciproheptadina.

permisiunea, de la Krieger DT et al. Caracterizarea modelului temporal normal al nivelurilor plasmatice de corticosteroizi. J Clin Endocrinol Metab. 1971;32:266. Cu permisiunea Oxford University Press în numele Societăţii Endocrine.)

În mod normal, concentraţia de ACTH în plasmă de dimineaţă este de aproximativ 25 pg/mL (5,5 pmol/L). Figura 21-6 prezintă valorile plasmatice ale ACTH şi cortizolului în diferite stări normale şi anormale.

ACTH plasmatic Cortizolul plasmatic

Stare (pg/mL) (j-ig/dL)

Normal, dimineaţa

Normal, seara

Normal, dexametazonă

Normal, metiraponă

Normal, stres

boala Addison

Hipopituitarismul

Hiperplazia suprarenală congenitală

Cushing, hiperplazie

Cushing, dexametazonă

Cushing, post-adrenectomie

Cushing, sindromul ACTH ectopic

Cushing, tumoră suprarenală

FIGURA 21-6 Concentraţiile plasmatice de ACTH şi cortizol în diferite stări clinice. (Redesenat, cu permisiune, din Liddle G. The adrenal cortex. În: Williams RH, ed. Textbook of Endocrinology, a 5-a ed. Saunders, 1974.)

Răspunsul la stres — ACTH plasmatic şi secreţia de cortizol sunt, de asemenea, declanşate de diferite forme de stres. Stresul emoţional (de exemplu, frica, anxietatea) şi vătămarea corporală (de exemplu, intervenţia chirurgicală, hipoglicemia) eliberează CRH din hipotalamus. În mod similar, vasopresina este eliberată ca răspuns la epuizarea volumului. Secreţia de ACTH indusă de aceşti hormoni, la rândul său, stimulează o creştere tranzitorie a secreţiei de cortizol (Figura 21-7). Dacă stresul este prelungit, poate desfiinţa ritmul diurn normal al secreţiei de ACTH şi cortizol.

024 6 81 357

Ore Zile

FIGURA 21-7 Răspunsurile cortizolului plasmatic la intervenţii chirurgicale majore (linie continuă) şi intervenţii chirurgicale minore (linie întreruptă) la subiecţii normali. Valorile medii şi erorile standard pentru 20 de pacienţi sunt prezentate în fiecare caz. (Redesenat, cu permisiunea, din Plumpton FS et al. Anesthesia. 1969;24:3. Copyright © 2007 John Wiley and Sons.)

Feedback negativ — Un nivel în creştere de cortizol plasmatic inhibă eliberarea de ACTH din hipofizar atât prin inhibarea eliberării CRH din hipotalamus, cât şi prin interferarea cu acţiunea stimulatoare a CRH asupra hipofizarului (vezi Figura 21-4). Scăderea ACTH plasmatic duce la o scădere a secreţiei suprarenale de cortizol. În schimb, pierderea feedback-ului negativ care rezultă din scăderea cortizolului plasmatic induce o creştere netă a secreţiei de ACTH. În insuficienţa suprarenală cronică netratată, există o creştere marcată a ratei sintezei şi secreţiei ACTH.

Secreţia de ACTH şi CRH este de asemenea inhibată prin tratamentul farmacologic cronic cu corticosteroizi exogeni proporţional cu potenţa lor de glucocorticoizi. Când tratamentul prelungit cu corticosteroizi este oprit, suprarenala este atrofică şi nu răspunde, iar pacientul prezintă risc de insuficienţă suprarenală acută. Suprimarea cronică a axei HPA de către glucocorticoizii exogeni are, de asemenea, un impact asupra secreţiei hipotalamice de CRH şi ACTH hipofizar şi poate dura ceva timp pentru a reveni după oprirea tratamentului cu glucocorticoizi. Timpul necesar pentru a recupera funcţia fiziologică completă a axei HPA depinde de durata şi doza tratamentului cu glucocorticoizi. Mai mult, există diferenţe interindividuale semnificative în aceşti parametri. Deşi nu există predictori utili care să faciliteze determinarea pacienţilor care sunt expuşi riscului de insuficienţă suprarenală prelungită, există unele dovezi că tratamentul cu glucocorticoizi în zile alternative tinde să păstreze o anumită funcţie suprarenală. O altă metodă bine acceptată de prevenire a insuficienţei suprarenale după terapia cu glucocorticoizi este reducerea treptată a dozei de glucocorticoizi exogeni. Reducerea glucocorticoidului exogen are o dublă funcţie. O scădere pe termen scurt (de la câteva zile la câteva săptămâni) a dozelor farmacologice de glucocorticoizi previne apariţia rebound a bolii tratate de bază (de exemplu, tulburare

autoimună). O reducere lentă a glucocorticoidului exogen de la dozele de înlocuire fiziologică până la întreruperea completă serveşte scopului de a permite refacerea axei HPA endogenă. O astfel de diminuare susţine recuperarea funcţiei axei HPA numai dacă se face lent (de la săptămâni la luni) cu doze sub echivalentul zilnic de glucocorticoizi fiziologic (de exemplu, 5,0-7,5 mg de prednison sau 15-25 mg de hidrocortizon).

E. Efectele ACTH asupra suprarenalei — ACTH circulant se leagă de receptorii cu afinitate ridicată (receptorul ACTH sau receptorul melanocortină (MC) 2) pe membranele celulelor corticosuprarenale, activând adenilil ciclaza şi crescând adenozin monofosfatul ciclic intracelular (cAMP). Există un răspuns dublu la stimularea ACTH: (1) producerea şi eliberarea imediată de cortizol; şi (2) inducerea sintezei enzimelor steroidogene.

Hipersecreţia sau administrarea prelungită de ACTH provoacă iniţial hipertrofie, urmată de hiperplazia zonei fasciculate şi a zonei reticulare. Factorii de creştere, cum ar fi peptidele suplimentare de proopiomelanocortin (POMC) şi factorii de creştere asemănătoare insulinei, joacă un rol important în acest proces. În schimb, deficitul prelungit de ACTH are ca rezultat atrofia corticosuprarenală.

Mecanismul de acţiune

Efectele fiziologice ale glucocorticoizilor în diferite ţesuturi sunt rezultatul legării lor la receptorii citosolici de glucocorticoizi (GR) omniprezenti (Figura 21-8). Complecşii hormon-GR intră apoi în nucleu şi pot acţiona prin două mecanisme principale: (1) transactivare, în care GR se leagă de ADN-ul nuclear şi promovează transcripţia ADN-ului, producţia de ARNm şi, prin urmare, sinteza proteinelor; sau (2) transrepresia, în care transcripţia genelor este inhibată prin interferenţa cu alţi factori de transcripţie.

FIGURA 21-8 Mecanismul de acţiune a glucocorticoizilor. Hormonul glucocorticoid (GC) se leagă de receptorul intracelular de glucocorticoid citosolic (GR), care dimerizează şi apoi se translocă în nucleu şi creşte transcripţia genelor ţintă care răspund la glucocorticoizi (de exemplu, PEPCK, transactivare) sau inhibă transcripţia genei (de exemplu, colagenază, factor de transcripţie interleukină, de exemplu, prin interferenţă cu alţi factori de transcripţie nucleari). kappa-B [NFkB] sau proteina activatoare 1 [API]). (Săgeţile descriu transcripţia genelor; săgeţile tăiate descriu transcrierea genei inhibate.) (RE, element de răspuns.)

Efecte

Tabelul 21-2 rezumă efectele glucocorticoizilor asupra ţesuturilor ţintă. În circumstanţe fiziologice, efectele glucocorticoidului nu sunt foarte bine înţelese, dar par a fi în principal permisive. Efectele glucocorticoizilor secretaţi la niveluri suprafiziologice sunt totuşi bine descrise. În majoritatea ţesuturilor, glucocorticoizii au un efect catabolic, favorizând degradarea proteinelor şi grăsimilor pentru a oferi substrat pentru metabolismul intermediar. În ficat, însă, glucocorticoizii au un efect sintetic, favorizând absorbţia şi utilizarea carbohidraţilor (în sinteza glucozei şi glicogenului), a aminoacizilor (în sinteza ARN şi a enzimelor proteice) şi a acizilor graşi (ca sursă de energie).

TABELUL 21-2 Efectele glucocorticoizilor.

În timpul postului, glucocorticoizii ajută la menţinerea nivelului de glucoză din plasmă prin mai multe mecanisme (vezi Tabelul 21-2). În ţesuturile periferice, glucocorticoizii antagonizează efectele insulinei. Glucocorticoizii inhibă captarea glucozei în ţesutul

muscular și adipos. Creierul și inima sunt ferite de acest antagonism, iar aportul suplimentar de glucoză ajută aceste organe vitale să facă față stresului. La diabetici, antagonismul insulinei poate înrăutăți controlul nivelului de zahăr din sânge, poate crește nivelul lipidelor din plasmă și poate crește formarea de corpi cetonici. Cu toate acestea, la non-diabetici, creșterea nivelului de glucoză din sânge stimulează o creștere compensatorie a secreției de insulină care previne aceste sechele.

Cantități mici de glucocorticoizi trebuie să fie prezente pentru ca alte procese metabolice să apară (acțiune permisivă). De exemplu, glucocorticoizii trebuie să fie prezenți pentru ca catecolaminele să își producă efectele calorigenice, lipolitice, presoare și bronhodilatatoare și pentru ca glucagonul să crească gluconeogeneza hepatică.

Glucocorticoizii sunt, de asemenea, necesari pentru a rezista diferitelor stresuri. Într-adevăr, secreția crescută de ACTH hipofizar și creșterea ulterioară a glucocorticoizilor circulanți după leziune sunt esențiale pentru supraviețuire. Indivizii hipofizictomizați sau adrenalectomizați tratați doar cu doze de întreținere de glucocorticoizi pot muri atunci când sunt expuși la un astfel de stres. Prin urmare, dozele de înlocuire a steroizilor trebuie crescute în perioadele de stres. Acest lucru subliniază rolul crucial al glucocorticoizilor ca hormoni de stres.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt straturile histologice ale cortexului suprarenal și ce steroizi secretă fiecare?

Ce trei roluri sunt propuse pentru proteinele care leagă steroizii?

În ce condiții este crescută globulina de legare a corticosteroizilor? Scăzut?

În ce condiții este crescut metabolismul cortizolului? Scăzut?

Descrieți ritmul diurn al secreției de ACTH și numiți condițiile în care este alterată.

Ce răspunsuri la stres declanșează secreția de ACTH?

Descrieți controlul cu feedback negativ al axei hipotalamo-hipofizosuprarenale.

Descrieți efectele fiziologice majore ale glucocorticoizilor.

Mineralocorticoizi

Sinteza, legarea proteinelor și metabolismul

Funcția principală a mineralocorticoizilor este de a induce retenția de Na+ pentru a menține un volum intravascular normal. Cu toate acestea, alți factori afectează excreția de Na+ în afară de mineralocorticoizi, cum ar fi rata de filtrare glomerulară, peptida natriuretică atrială, prezența unui diuretic osmotic și modificări ale reabsorbției tubulare a Na+ care nu sunt reglate de mineralocorticoizi.

Sinteză - Aldosteronul este principalul mineralocorticoid secretat de suprarenale. Deoxicorticosteronul are, de asemenea, activitate mineralocorticoidă minoră.

Legarea proteinelor - Aldosteronul se leagă de proteinele plasmatice (albumină și globulină care leagă corticosteroizii) într-o măsură mai mică decât glucocorticoizii. Cantitatea de aldosteron secretată în condiții normale este mică (~0,15 mg/24 h). Concentrația plasmatică medie normală a aldosteronului (liber și legat) este de 0,006 pg/dL (0,17 nmol/L). Aldosteronul liber (nelegat) reprezintă 30-40% din total.

Metabolism - timpul de înjumătățire al aldosteronului este scurt (~20-30 minute). Aldosteronul este catabolizat în principal în ficat, iar metaboliții săi sunt excretați prin urină. Mai puțin de 1% din aldosteronul secretat este excretat în urină sub formă liberă.

Regulament

Secreția de aldosteron este reglată în primul rând de sistemul renină-angiotensină dar și de ACTH hipofizar și de electrolitul plasmatic, K+.

Reglarea de către sistemul renină-angiotensină — Sistemul renină-angiotensină reglează secreția de aldosteron într-un mod de feedback (Figura 21-9). Renina este o enzimă proteolitică produsă dintr-o proteină mai mare, prorenina. Renina este excretată de celulele juxtaglomerulare ale rinichilor ca răspuns la scăderea presiunii de perfuzie renală și la creșterea reflexă a secreției nervoase renale. Odată ajunsă în circulație, renina acționează asupra angiotensinogenului formând angiotensină I, o decapeptidă. În plămâni și în alte părți, angiotensina I este convertită de enzima de conversie a angiotensinei (ACE) în angiotensină II, o octapeptidă. Angiotensina II se leagă de receptorii membranei celulelor zonei glomeruloase și stimulează sinteza și secreția de aldosteron. Aldosteronul promovează Na+ și, prin urmare, retenția de apă, determinând expansiunea volumului plasmatic, care apoi oprește secreția de renină. În decubit dorsal, există un ritm diurn de secreție de aldosteron și renină; cele mai mari valori sunt dimineața devreme înainte de trezire.

Creşterea volumului de lichid extracelular

Stimulii fiziologici pentru ca sistemul renină-angiotensină să crească secreția de aldosteron includ factori care reduc perfuzia renală, cum ar fi epuizarea volumului de lichid extracelular, restricția alimentară de Na+ și scăderea presiunii vasculare intra-arteriale (de exemplu, rezultată din hemoragie sau postură verticală). Alte stări de boală care provoacă perfuzie renală redusă includ stenoza arterei renale, tulburările de pierdere de sare, insuficiența cardiacă și stările hipoproteinemice (ciroza hepatică, sindromul nefrotic). Aceste tulburari cresc secretia de renina, producand hiperaldosteronism secundar.

Reglarea de către ACTH-ACTH stimulează de asemenea producţia de mineralocorticoizi. Este nevoie de mai mult ACTH pentru a stimula secreţia de mineralocorticoizi decât de glucocorticoizi, dar cantitatea necesară este încă în intervalul secreţiei normale de ACTH. Totuşi, efectul ACTH asupra secreţiei de aldosteron este tranzitoriu. Chiar dacă secreţia de ACTH rămâne crescută, producţia de aldosteron scade la normal în 48 de ore, poate pentru că secreţia de renină scade ca răspuns la hipervolemie.

C. Reglarea de către electroliţii plasmatici — O creştere a concentraţiei plasmatice de K+ — sau o scădere a Na+ plasmatic — stimulează eliberarea de aldosteron. Deşi modificări minore ale K+ plasmatic (<1 mEq/L) au un efect, sunt necesare modificări majore ale Na+ plasmatic (picături de aproximativ 20 mEq/L) pentru a stimula secreţia de aldosteron. Depleţia Na+ creşte afinitatea şi numărul receptorilor de angiotensină II de pe celulele corticosuprarenale.

Mecanismul de acţiune

Aldosteronul, ca şi alţi hormoni steroizi, acţionează prin legarea de un receptor mineralocorticoid (MR) din citosol. Expresia MR este limitată la un număr mic de ţesuturi, inclusiv rinichi. Interesant este că glucocorticoizii au, de asemenea, o afinitate mare pentru MR, dar de obicei nu exercită efecte mineralocorticoide deoarece ţesuturile sensibile la mineralocorticoizi exprimă enzima 11-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2, care metabolizează şi inactivează cortizolul la metabolitul inactiv, cortizonul, înainte ca acesta să se poată lega de MR. Complexul aldosteron-MR se deplasează în nucleul celulei ţintă şi creşte transcripţia ADN-ului, inducerea ARNm şi stimularea sintezei proteinelor de către ribozomi. Proteinele stimulate de aldosteron au două efecte: un efect rapid de creştere a activităţii canalelor epiteliale de sodiu (ENaC) prin creşterea inserţiei ENaC-urilor în membrana celulară dintr-un bazin citosol şi un efect mai lent de creştere a sintezei ENaC-urilor. Una dintre genele activate de aldosteron este gena pentru kinaza reglată cu ser şi glucocorticoizi (sgk), o proteinkinază serin-treonină. Produsul genei sgk creşte activitatea ENaC (Figura 21-10). Aldosteronul creşte, de asemenea, ARNm pentru cele trei subunităţi care alcătuiesc ENaC.

eu

Amiloride 1

FIGURA 21-10 Mecanismul de acţiune al aldosteronului într-o celulă epitelială a ductului colector al tubului renal. În rinichi, aldosteronul acţionează în primul rând asupra celulei principale a canalelor colectoare. Sub influenţa aldosteronului, cantităţile crescute de Na+ sunt schimbate cu K+ şi H+ în tubii renali, producând o diureză K+ şi o creştere a acidităţii urinei. Na+ intră prin canalele epiteliale de sodiu (ENaC) în membrana apicală şi este pompat în lichidul interstiţial de către Na+-K+ ATPaze din membrana bazolaterală. Aldosteronul activează genomul pentru a

produce sgk şi alte proteine, iar numărul de ENaC active este crescut. (Redesenat şi modificat, cu permisiune, din Ganong WF. Review of Medical Physiology, ed. 22. McGraw-Hill, 2005.)

Faptul că efectul principal al aldosteronului asupra transportului de Na+ durează 10-30 de minute pentru a se dezvolta şi chiar mai mult până la vârf indică faptul că acesta depinde de sinteza de noi proteine prin mecanismul genomic.

Efecte

Organele ţintă pentru mineralocorticoizi includ rinichii, colonul, duodenul, glandele salivare şi glandele sudoripare. În tubii renali distali şi canalele colectoare, aldosteronul acţionează pentru a promova schimbul de Na+ cu K+ şi H+, provocând retenţie de Na+, diureză K+ şi creşterea acidităţii urinei. În altă parte, acţionează pentru a creşte reabsorbţia Na+ din lichidul colonic, saliva şi transpiraţie. De asemenea, mineralocorticoizii pot creşte K+ şi scădea concentraţiile de Na+ în celulele musculare şi cerebrale. Acţiunea aldosteronului asupra celulelor epiteliale ale plexului coroid modifică compoziţia lichidului cefalorahidian într-un mod care se crede că contribuie la reglarea tensiunii arteriale. În inimă, sa demonstrat că aldosteronul induce remodelarea inimii şi fibroza interstiţială şi perivasculară a miocardului.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum este reglată secreţia de aldosteron?

Cum diferă efectul ACTH asupra secreţiei de aldosteron de efectul său asupra secreţiei de glucocorticoizi?

Care sunt efectele generale ale aldosteronului?

FIZIOLOGIA TULBURĂRILOR ADRENOCORTICALE SELECTATE

Sindroamele caracteristice sunt produse de secretia excesiva sau deficitara a fiecarui tip de hormon suprarenal. Secreţia excesivă de glucocorticoizi (sindromul Cushing) are ca rezultat un aspect pletoric, cu faţa de lună, cu obezitate trunchială, strii abdominale violete, hipertensiune arterială, osteoporoză, aberaţii mentale, epuizare proteică şi intoleranţă la glucoză sau diabet zaharat.

Secreţia excesivă de mineralocorticoizi în hiperaldosteronism duce la retenţie excesivă de Na+, de obicei fără edem, şi depleţie de K+, rezultând hipertensiune arterială, slăbiciune musculară, poliurie, hipopotasemie, alcaloză metabolică şi uneori hipocalcemie şi tetanie.

Secreţia excesivă de androgeni provoacă virilizare sau hirsutism şi pseudopubertate precoce sau o tulburare a dezvoltării sexuale (46,XX tulburare de dezvoltare sexuală [DSD], cunoscută anterior ca pseudohermafroditism feminin).

Secreţia deficitară de glucocorticoizi care rezultă din distrugerea autoimună sau de altă natură a glandelor suprarenale (boala Addison) provoacă simptome de slăbiciune, oboseală, stare de rău, anorexie, greaţă şi vărsături, scădere în greutate, hipotensiune, hipoglicemie şi intoleranţă marcată la stres fiziologic (de exemplu, infecţie). În această setare, nivelurile de ACTH devin crescute din cauza pierderii feedback-ului negativ. Co-secretat cu ACTH, hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH) peptidic POMC poate produce hiperpigmentare.

Deficitul de mineralocorticoizi asociat duce la pierderea renală de Na+ şi retenţia de K+ şi poate produce manifestări de deshidratare severă, hipotensiune arterială, scăderea dimensiunii cardiace, hiponatremie, hiperkaliemie şi acidoză metabolică. Secreţia deficitară de mineralocorticoizi apare şi la pacienţii cu boală renală şi niveluri scăzute de renina circulantă (hipoaldosteronism hiporeninemic).

SINDROMUL CUSHING

Sindromul Cushing este afecţiunea clinică rezultată din expunerea cronică la niveluri circulante excesive de glucocorticoizi (Figura 21-11). Se mai numeşte şi hipercortizolism. Cea mai frecventă cauză a sindromului este o secreţie în exces de ACTH din glanda pituitară anterioară (boala Cushing).

FIGURA 21—11 Constatări tipice în sindromul Cushing.

Etiologie

Sindromul Cushing poate apărea fie spontan, fie ca rezultat al administrării cronice de glucocorticoizi (sindrom Cushing iatrogen). Incidenţa generală a sindromului Cushing spontan este de aproximativ două până la patru cazuri la un milion de populaţie pe an. Este de nouă ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Tabelul 21-3 rezumă cauzele majore ale sindromului Cushing.

TABELUL 21—3 Cauzele majore ale sindromului Cushing.

Hipotalamic CRH Hipersecreţie

În cazuri rare de sindrom Cushing, o hiperplazie difuză a celulelor corticotrope hipofizare este responsabilă pentru hipersecreţia de ACTH. Hiperplazia se datorează probabil hipersecreţiei de CRH de către hipotalamus sau tumori nehipotalamice care secretă CRH ectopică. Hipersecreţia cronică de CRH nu provoacă adenoame hipofizare.

Boala Cushing a hipofizarului

Boala Cushing este cea mai frecventă cauză a hipercortizolismului noniatrogen. Este de opt ori mai răspândită la femei decât la bărbaţi. Pacienţii cu boala Cushing au un adenom hipofizar care provoacă secreţie excesivă de ACTH (Figura 2112). Astfel de adenoame sunt localizate în hipofiza anterioară, au de obicei mai puţin de 10 mm în diametru (microadenoame) şi sunt compuse din celule corticotrope bazofile care conţin ACTH în granule secretoare. Macroadenoamele sunt mai puţin frecvente, iar carcinoamele extrem de rare. Utilizarea tehnicilor de biologie moleculară pentru a determina originea clonală a tumorilor corticotrope a arătat că adenoamele hipofizare secretoare de ACTH sunt monoclonale, care provin dintr-o singură celulă progenitoare. Se presupune că sunt necesare mutaţii somatice pentru tumorigeneză.

FIGURA 21—12 Relaţii hipotalamice, pituitare şi corticale suprarenale. Săgeţile continue indică stimularea; săgeţi întrerupte, inhibiţie. Normal: Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH) elaborat de eminenţa mediană a hipotalamusului stimulează secreţia de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de către hipofiza anterioară (AP). ACTH declanşează sinteza şi eliberarea cortizolului, principalul glucocorticoid al cortexului suprarenal. Un nivel în creştere de cortizol inhibă acţiunea stimulatoare a CRH asupra eliberării ACTH (sau cortizolul poate inhiba eliberarea CRH), completând o buclă de feedback negativ. Boala Addison: În boala distructivă primară a cortexului suprarenal, nivelul de cortizol plasmatic este foarte scăzut, iar efectul CRH asupra hipofizarului anterioară are loc fără inhibare, determinând o creştere marcată a secreţiei de ACTH. Nivelurile ridicate de ACTH produc modificări caracteristice ale pigmentării pielii. Boala Cushing: leziunea primară poate fi la nivelul hipofizei sau hipotalamusului. În ambele cazuri, producţia de ACTH şi cortizol este excesivă. Primul determină hiperplazia suprarenală bilaterală, iar cel de-al doilea determină manifestări clinice de hipercortizolism. Celulele hipofizei anterioare sunt relativ rezistente la nivelurile ridicate de cortizol circulant. ACTH ectopic: În acest sindrom, ACTH sau o peptidă asemănătoare ACTH este elaborată de o tumoare precum carcinomul pulmonar. Suprenalele sunt stimulate, cortizolul circulant este crescut, iar secreţia hipofizară de ACTH este inhibată. CRH ectopică: În acest sindrom rar, CRH este elaborat de o tumoare precum un carcinoid bronşic. Hipofiza este stimulata, si are loc o elaborare a excesului de ACTH. Suprenalele sunt stimulate, iar cortizolul circulant este crescut. Hipercortizolismul determină diminuarea producţiei de CRH hipotalamic; cu toate acestea, feedback-ul negativ asupra producţiei hipofizare de ACTH este depăşit de CRH ectopic. Adenom sau carcinom suprarenal: Un adenom sau carcinom al cortexului suprarenal poate produce cortizol în mod autonom. Când ritmul de producţie depăşeşte cantităţile fiziologice, rezultă sindromul Cushing; efectul CRH asupra hipofizei anterioare este inhibat de nivelurile ridicate de cortizol circulant, rezultând o secreţie diminuată de ACTH şi atrofia ţesutului suprarenal normal.

Sindromul Cushing iatrogen: O administrare exogenă de corticosteroizi în exces faţă de cantităţile fiziologice de cortizol duce direct la manifestări periferice ale hipercortizolismului şi inhibă efectul CRH asupra hipofizei anterioare, rezultând o secreţie diminuată de ACTH, scăderea producţiei de cortizol şi atrofia ţesutului suprarenal normal. (Redesenat şi modificat, cu permisiune, din Burns TW, Carlson HE. Endocrinology. În: Sodeman WA et al, eds. Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease. Saunders, 1985. Copyright © Elsevier.)

În boala Cushing, hipersecreţia cronică de ACTH determină hiperplazia bilaterală a cortexului suprarenal. Greutăţile suprarenale combinate (normal: 8-10 g) variază de la 12 g la 24 g. Hiperplazia suprarenală este cel mai tipic micronodulară, dar la unii pacienţi, în special cei cu boala Cushing de lungă durată, se dezvoltă hiperplazia macronodulară.

Sindromul ACTH ectopic

În sindromul ACTH ectopic, o tumoare non-hipofizară sintetizează şi secretă ACTH activ biologic sau o peptidă asemănătoare ACTH (vezi Figura 21-12). Neoplasmele cel mai frecvent responsabile sunt carcinoamele cu celule mici ale plămânilor şi tumorile carcinoide bronşice. Hipersecreţia ectopică de ACTH este mai frecventă la bărbaţi, în mare parte datorită apariţiei mai frecvente a acestor tumori pulmonare la bărbaţi. Tabelul 21-3 enumeră alte tumori asociate. Hipersecreţia cronică de ACTH determină hiperplazie suprarenocorticală bilaterală marcată, cu greutăţi suprarenale combinate variind de la 24 g la 50 g sau mai mult. ACTH secretat de tumora non-hipofizară provoacă hiperfuncţie suprarenală, iar nivelurile ridicate de cortizol circulant suprimă secreţia hipotalamică de CRH şi secreţia hipofizară de ACTH. Celulele corticotrope hipofizare au un conţinut scăzut de ACTH.

Sindromul CRH ectopic

Sindromul CRH ectopic este o cauză rară a sindromului Cushing (vezi Figura 21-12). Cele mai multe cazuri au fost asociate cu tumori carcinoide bronşice.

Tumorile corticale suprarenale funcţionale

Atât adenoamele corticale suprarenale, cât şi carcinoamele pot provoca sindromul Cushing (vezi Figura 21-12). Adenoamele au de obicei 3-6 cm în diametru, cântăresc 10-70 g, sunt încapsulate şi constau predominant din celule din zona fasciculată. Sunt relativ ineficienţi în sinteza cortizolului. Carcinoamele corticosuprarenale sunt de obicei mari, cântărind de la 100 g până la câteva kilograme, dar adesea nu pot fi palpabile ca o masă abdominală chiar şi în momentul în care sindromul Cushing devine clinic manifest. În mare măsură, sunt foarte vasculare, cu zone de necroză, hemoragie, degenerare chistică şi calcifiere. Sunt leziuni foarte maligne, care tind să invadeze capsula suprarenală şi organele şi vasele de sânge învecinate şi să metastazeze la ficat şi plămâni.

Hiperplazia micronodulară suprarenală

Hiperplazia micronodulară suprarenală independentă de ACTH este o cauză rară a sindromului Cushing (numită şi boală adrenocorticală nodulară pigmentată primară). Din punct de vedere patologic, se caracterizează prin multipli noduli mici, pigmentaţi, de obicei bilaterali secretori de cortizol. Aproximativ jumătate din cazuri apar sporadic la copii şi adulţi tineri. Restul apar ca o tulburare autozomal dominantă în asociere cu lentigini pigmentate (pistrui) ale pielii şi suprafeţele mucoasei ale capului şi feţei; mixoame cutanate, mamare şi atriale; adenoame somatotrope hipofizare; şi tumori ale nervilor periferici, testiculelor şi altor glande endocrine (complexul Carney).

Hiperplazia macronodulară suprarenală

O altă cauză rară a sindromului Cushing este hiperplazia macronodulară suprarenală bilaterală. În această stare, ambele glande sunt mărite semnificativ, cu noduli bombaţi găsiţi în secţiunile tăiate ale specimenelor chirurgicale. Microscopic, nodulii dezvăluie un model histologic variat caracterizat prin structuri trabeculare, adenoide şi asemănătoare zonei glomeruloase. Ocazional, hiperplazia poate fi unilaterală. Unii pacienţi cu hiperplazie macronodulară nu prezintă caracteristici tipice cushingoide. În aceste cazuri, hiperplazia macronodulară este cel mai adesea descoperită întâmplător la examenul cu ultrasunete sau tomografie computerizată (CT) a abdomenului şi poate fi considerată benignă.

Fiziopatologia

Diferitele cauze ale sindromului Cushing pot fi împărţite în două categorii: ACTH dependente şi ACTH independente. Cauzele sindromului Cushing dependent de ACTH includ boala Cushing (95% din cazurile dependente de ACTH), hipersecreţia ectopică de ACTH (5%) şi secreţia ectopică de CRH (rară), toate fiind caracterizate prin hipersecreţie cronică de ACTH şi secreţie crescută de cortizol. Cauzele sindromului Cushing independent de ACTH includ adenoamele şi carcinoamele corticosuprarenale secretoare de glucocorticoizi şi hiperplazia micronodulară şi macronodulară suprarenală, toate fiind caracterizate prin secreţie autonomă de cortizol şi supresia hipofizară a ACTH (Figurile 21-12 şi 21-13).

E

Cn

Cl

S> oc

EE

4000-12.000

2000-4000

1000-2000

900

700

500

300

250

200

150

100

50

0

FIGURA 21-13 Concentraţiile plasmatice bazale de ACTH la pacienţii cu diferite tipuri de sindrom Cushing neiatrogen. Zona verde reprezintă intervalul normal. (Redesenat, cu permisiunea, din Scott AP et al. Adrenocorticotropina pituitară şi hormonii de stimulare a melanocitelor. În: Parsons JA, ed. Peptide Hormones. University Park Press, 1979.)

Boala Cushing

În boala Cushing, există o supraproducţie persistentă de ACTH de către adenomul hipofizar. Hipersecreția de ACTH este dezordonată, episodică şi aleatorie; ritmul diurn normal al secreţiei de ACTH şi cortizol este de obicei absent, iar valorile cortizolului la miezul nopții

sunt crescute şi pot fi utilizate în procedurile de diagnosticare. Nivelurile plasmatice de ACTH şi cortizol variază şi pot fi uneori în limitele normale (Figura 21-13). Cu toate acestea, o măsurare a cortizolului fără urină de 24 de ore confirmă hipercortizolismul. Cortizolul excesiv nu suprimă secreţia de ACTH de către adenomul hipofizar.

Majoritatea (90%) pacienţilor cu boala Cushing au răspunsuri plasmatice exagerate de ACTH şi cortizol la stimularea CRH şi o secreţie incomplet suprimată de ACTH şi cortizol de către glucocorticoizii exogeni (de exemplu, 1 mg test de supresie cu dexametazonă). Deşi aceste constatări sugerează că celulele adenomului hipofizar sunt neobişnuit de sensibile la CRH şi relativ rezistente la glucocorticoizi, constatările se pot datora pur şi simplu numărului crescut de celule secretoare de ACTH. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu microadenoame hipofizare nu prezintă creşteri majore ale ACTH plasmatic ca răspuns la CRH. Probabil, celulele clonale ale unor astfel de pacienţi au un defect de receptor sau postreceptor.

În ciuda hipersecreţiei de ACTH, hipofiza şi suprarenalele nu reuşesc să răspundă normal la stres. Stimuli precum hipoglicemia sau intervenţia chirurgicală nu reuşesc să crească secreţia de ACTH şi cortizol, probabil pentru că hipercortizolismul cronic a suprimat secreţia de CRH de către hipotalamus. Hipercortisolismul inhibă, de asemenea, alte funcţii hipofizare şi hipotalamice normale, afectând eliberarea de tirotropină, hormon de creştere şi gonadotropină. Îndepărtarea chirurgicală a adenomului hipofizar care produce ACTH inversează aceste anomalii.

Sindromul ACTH ectopic

În sindromul ACTH ectopic, hipersecreţia de ACTH şi cortizol este aleatorie şi episodică şi cantitativ mai mare decât la pacienţii cu boala Cushing (vezi Figura 21-13). Într-adevăr, nivelurile plasmatice şi excreţia urinară de cortizol, androgeni suprarenale şi alţi steroizi sunt adesea semnificativ crescute. Secreţia ectopică de ACTH de către tumori nu este de obicei suprimată de glucocorticoizii exogeni, cum ar fi dexametazona (Figura 21-14).

FIGURA 21—14 Evaluarea diagnostică pentru suspectarea sindromului Cushing. Testele iniţiale (test de supresie cu dexametazonă peste noapte de 1 mg, cortizol urinar de 24 de ore sau nivel de cortizol salivar la miezul nopţii) vor confirma sau exclude hipercortizolismul. Apoi, nivelul plasmatic de ACTH va diferenţia cauzele suprarenale (independente de ACTH) de cauzele dependente de ACTH. În cazul nivelurilor crescute sau normale de ACTH, localizarea prin eşantionarea sinusului petrosal inferior va identifica sau exclude o origine hipofizară. Cutiile cuprind diagnostice clinice; ovalele indică teste de diagnostic.

Sindromul CRH ectopic

Din punct de vedere clinic, sindromul CRH ectopic nu se distinge de sindromul ACTH ectopic. Biochimic, totuşi, concentraţiile plasmatice de CRH sunt crescute (nu sunt suprimate), iar secreţia de ACTH stimulată de CRH este suprimabilă cu doze mari de dexametazonă (nu aşa şi în sindromul ACTH ectopic). Uneori, tumorile non-hipofizare produc atât CRH, cât şi ACTH ectopic.

Tumori suprarenale

Adenoamele şi carcinoamele suprarenale primare nu sunt sub control hipotalamo-hipofizar şi astfel secretă autonom cortizol. Hipercortizolismul suprimă producţia de ACTH hipofizar, ducând la atrofia cortexului suprarenal neafectat (vezi Figura 21-12). Secreţia de steroizi este aleatorie şi episodică şi de obicei nu poate fi suprimată de dexametazonă. În cazul carcinoamelor corticosuprarenale, supraproducţia de precursori androgeni este obişnuită, având ca rezultat hirsutism sau virilizare la femei sau pubertate precoce la copii. Pe de altă parte, cu adenoamele suprarenale, producţia de precursori androgeni este foarte rară. Astfel, manifestările lor clinice sunt în principal cele ale excesului de cortizol.

Hiperplazia micronodulară bilaterală

Nivelurile de ACTH sunt scăzute, iar cortizolul nu este suprimat de doze mari de dexametazonă. Aceasta este diferită de boala nodulară adrenocorticală pigmentată primară clasică, în care se poate observa o creştere paradoxală a nivelului de cortizol.

Hiperplazia macronodulară bilaterală

Din nou, se constată hipercortizolism, ACTH plasmatic scăzut, pierderea ritmului diurn al ACTH şi lipsa supresiei cu doze mari de dexametazonă. Un subgrup de pacienţi cu hiperplazie suprarenală macronodulară bilaterală independentă de ACTH s-a dovedit a avea receptori suprarenalieni anormali, inclusiv cei pentru polipeptidul inhibitor gastric (hipercortizolism indus de alimente), vasopresină, agonişti adrenergici P, hormonul luteinizant/gonadotropina corionica umană (LH/hCG) sau serotonina în timpul premenopauzei (5-HT). S-a descoperit că un alt subgrup de pacienţi poartă o mutaţie germinală în ARMC5, provocând o predispoziţie ereditară la hiperplazia suprarenală bilaterală.

Sindromul Cushing subclinic

Odată cu utilizarea de rutină a studiilor cu ultrasunete şi imagistică CT, masele suprarenale sunt detectate cu o frecvenţă crescută la pacienţii asimptomatici. Denumite „incidentaloame" (vezi discuţia ulterioară), un procent substanţial sunt hormonal activi. Până la 20% produc glucocorticoizi. O astfel de producţie autonomă de glucocorticoizi fără simptome şi semne specifice ale sindromului Cushing este denumită sindrom Cushing subclinic. Cu o prevalenţă estimată la 79 de cazuri la 100.000 de persoane, sindromul Cushing subclinic este mult mai frecvent decât sindromul Cushing clasic. În funcţie de cantitatea de glucocorticoid secretată de tumoră, spectrul clinic variază de la un ritm diurn

de cortizol uşor atenuat până la atrofia completă a glandei suprarenale contralaterale cu insuficienţă suprarenală de durată după adrenalectomia unilaterală.

Manifestări clinice

Excesul de glucocorticoizi duce la intoleranţă la glucoză în mai multe moduri. În primul rând, excesul de cortizol promovează sinteza glucozei în ficat din aminoacizii eliberaţi de catabolismul proteinelor. Creşterea gluconeogenezei hepatice are loc prin stimularea enzimelor glucozo-6-fosfatază şi fosfoenolpiruvat carboxikinaza. În al doilea rând, există o creştere a sintezei hepatice a glicogenului şi a corpilor cetonici. În al treilea rând, cortizolul antagonizează acţiunea insulinei în utilizarea glucozei periferice, poate prin inhibarea fosforilării glucozei. Intoleranţa la glucoză şi hiperglicemia se manifestă clinic prin sete şi poliurie. Diabetul zaharat evident apare la 10-15% dintre pacientii cu sindrom Cushing. Diabetul se caracterizează prin rezistenţă la insulină, cetoză şi hiperlipidemie, dar acidoza şi complicaţiile microvasculare sunt rare.

Cu excesul cronic de cortizol, pierderea musculară are loc ca urmare a catabolismului proteic în exces, scăderea sintezei proteinelor musculare şi inducerea rezistenţei la insulină în muşchi printr-un defect al receptorului postinsulinic. Slăbiciunea musculară proximală apare în aproximativ 60% din cazuri. Se manifestă de obicei prin dificultatea de a urca scările sau de a se ridica de pe scaun sau pat fără a folosi braţele. Se vede si oboseala la pieptanarea sau uscarea parului.

Obezitatea şi redistribuirea grăsimii corporale sunt probabil cele mai recunoscute caracteristici ale sindromului Cushing. Creşterea în greutate este adesea simptomul iniţial. Obezitatea este centralizată, cu relativă crutare a extremităţilor. Redistribuirea ţesutului adipos afectează în principal faţa, gâtul, trunchiul şi abdomenul. Îngroşarea grăsimii faciale rotunjeşte conturul feţei, producând „facies lunar". O pernă de grăsime dorsocervicală mărită („cocoaşă de bivol") poate apărea cu creşterea în greutate din orice cauză; tampoanele de grăsime crescute care se umplu şi se umflă deasupra fosei supraclaviculare sunt mai specifice pentru sindromul Cushing. Depunerea de grăsime abdominală are ca rezultat obezitate centripetă, cu un raport crescut al circumferinţei taliei la şold (>1,0 la bărbaţi şi >0,8 la femei) la 50% dintre pacienţii cu sindrom Cushing. Această depunere de grăsime are loc atât subcutanat, cât şi intra-abdominal, cel mai proeminent în jurul viscerelor, poate pentru că grăsimea intra-abdominală pare să aibă o densitate mai mare de receptori de glucocorticoizi decât alte ţesuturi adipoase.

Motivul distribuţiei anormale a grăsimilor este necunoscut. Cu toate acestea, nivelurile plasmatice ale leptinei sunt semnificativ crescute la pacienţii cu sindrom Cushing în comparaţie atât cu persoanele sănătoase neobeze, cât şi cu persoanele obeze cu un procent similar de grăsime corporală, dar fără tulburări endocrine sau metabolice. Leptina este un factor de saţietate derivat din adipocite care ajută la reglarea apetitului şi a greutăţii corporale. Creşterea leptinei la pacienţii cu sindrom Cushing este probabil rezultatul obezităţii viscerale. Glucocorticoizii pot acţiona, cel puţin parţial în mod direct, asupra ţesutului adipos pentru a creşte sinteza şi secreţia leptinei. Hipercortizolismul cronic poate

avea, de asemenea, un efect indirect prin hiperinsulinemia asociată sau rezistenţa la insulină.

Având în vedere efectele lipolitice cunoscute ale glucocorticoizilor, depunerea crescută de grăsime cauzată de excesul de glucocorticoizi pare paradoxală. Se poate explica prin creşterea poftei de mâncare sau prin efectele lipogenice ale hiperinsulinemiei pe care le provoacă excesul de cortizol.

Excesul de glucocorticoizi inhibă fibroblastele, ducând la o pierdere de colagen şi ţesut conjunctiv. Rezultatul este subţierea pielii, striaţiile abdominale, vânătăile uşoare, vindecarea slabă a rănilor şi infecţiile frecvente ale pielii. Atrofia duce la un aspect translucid al pielii. Atrofia cutanată este cel mai bine apreciată ca o „hârtie de ţigară" fină încreţirea sau întinderea pielii peste dorsul mâinii sau peste cot.

Pe fata, excesul de corticosteroizi determina dermatita perioral, caracterizata prin papule foliculare mici pe o baza eritematoasa in jurul gurii, si o eruptie asemanatoare rozaceei, caracterizata prin eritem facial central. Telangiectaziile faciale şi pletora peste obraji pot rezulta din pierderea ţesutului subcutanat cu hipercortizolism. Acneea cu steroizi, caracterizată prin numeroase leziuni pustuloase care reflectă efecte androgene sau leziuni papulare care reflectă efectele glucocorticoide, apare uneori pe faţă, piept sau spate. Acanthosis nigricans, o piele întunecată, moale, catifelată, cu pliuri fine şi papile, poate apărea în zonele intertriginoase, cum ar fi sub sâni sau în zona inghinală, sau în locurile de frecare, cum ar fi gâtul sau linia centurii. Se crede că acanthosis nigricans rezultă din două modificări ale matricei extracelulare a pielii: vâscozitatea scăzută cauzată de formarea alterată a glicozaminoglicanilor şi depunerea anormală a matricei extracelulare în papilele care ies din derm.

Striuri proeminente roşiatice-violet apar la 50-70% dintre pacienţi, cel mai frecvent peste peretele abdominal, sâni, şolduri, fese, coapse şi axile. Striaţiile rezultă din creşterea depunerilor de grăsime subcutanată, care întinde pielea subţire şi rupe ţesuturile subdermice. Aceste striuri sunt deprimate sub suprafaţa pielii din cauza pierderii ţesutului conjunctiv subiacent şi sunt mai largi (nu de puţine ori 0,5-2,0 cm) decât striurile alb-roz ale sarcinii sau creşterea rapidă în greutate. Vânătăiala uşoară apare în aproximativ 40% din cazuri. Echimozele apar după traumatisme minime, rezultând purpură. Vindecarea rănilor este întârziată, iar inciziile chirurgicale suferă uneori dehiscenţă. Infecţiile fungice ale pielii şi mucoaselor sunt frecvente, inclusiv tinea versicolor, dermatita seboreică, onicomicoza şi candidoza bucală.

În sindromul ACTH ectopic, hiperpigmentarea pielii poate apărea din cauza nivelurilor concomitente semnificativ crescute de MSH şi ACTH circulant (care are o anumită activitate asemănătoare MSH). Cu toate acestea, hiperpigmentarea este rară în boala Cushing şi este absentă în tumorile suprarenale, cu excepţia după adrenalectomia totală (sindromul Nelson).

La aproximativ 80% dintre pacientele de sex feminin, hirsutismul din secreţia crescută de androgeni suprarenale apare pe faţă, abdomen, sâni, piept şi coapse. Acneea însoţeşte adesea hirsutismul.

Deşi rolul fiziologic al glucocorticoizilor în metabolismul osos şi al Ca2+ nu este bine înţeles, producţia excesivă de glucocorticoizi inhibă formarea osului şi accelerează resorbţia osoasă (vezi capitolul 17). Glucocorticoizii exercită efecte directe asupra principalelor tipuri de celule care reglează metabolismul osos. Ele inhibă diferenţierea osteoblastelor, inducând apoptoza osteoblastelor şi osteocitelor, prelungind în acelaşi timp supravieţuirea osteoclastelor. După cum am menţionat mai devreme, hipercortisolismul duce şi la o stare de hipogonadism (datorită inhibării GnRH hipotalamic) atât la bărbaţi, cât şi la femei şi, prin urmare, reduce efectul benefic al hormonilor sexuali asupra rezistenţei osoase.

În plus, excesul de glucocorticoizi scade absorbţia intestinală de Ca2+ şi creşte excreţia urinară de Ca2+ (hipercalciurie), rezultând un echilibru negativ al Ca2+. Glucocorticoizii afectează absorbţia intestinală şi reabsorbţia tubulară renală a Ca2+ prin inhibarea efectelor vitaminei D asupra intestinului şi a tubilor renali, precum şi hidroxilarea vitaminei D în ficat. Există o creştere secundară a secreţiei de PTH, accelerând resorbţia osoasă.

Ca urmare a hipercalciuriei, pietrele la rinichi apar la aproximativ 15% dintre pacienţi. Astfel de pacienţi pot prezenta colici renale. Glucocorticoizii reduc, de asemenea, reabsorbţia tubulară renală a fosfatului, ducând la fosfaturie şi la scăderea concentraţiilor serice de fosfor.

Combinaţia dintre scăderea formării osoase şi creşterea resorbţiei osoase duce în cele din urmă la o pierdere generalizată a masei osoase (osteoporoză) şi la un risc crescut de fractură osoasă. Riscul de fractură este potenţat de o miopatie însoţitoare care predispune la cădere. Osteoporoza este prezenta la majoritatea pacientilor; durerea de spate este o plângere iniţială în 58% din cazuri. Filmele cu raze X dezvăluie frecvent fracturi prin compresie vertebrală (16-22% din cazuri), fracturi ale coastelor şi, uneori, fracturi multiple de stres. Din motive necunoscute, necroza osoasă avasculară (aseptică) (de obicei a femurului sau humerusului) apare uneori în cazul corticosteroizilor exogeni (iatrogeni), dar este rară în cazul hipercortisolemiei endogene.

Excesul de glucocorticoizi modifică răspunsul inflamator normal la infecţie sau leziune prin mai multe mecanisme. La nivel molecular, glucocorticoizii îşi exercită efectul prin activarea GR, care, la rândul său, interferează cu alţi factori de transcripţie (de exemplu, factorul nuclear kappa-B [NFkB], proteina activatoare [API]) necesari pentru transcrierea genelor proinflamatorii şi a mediatorilor imunitari. În general, glucocorticoizii scad numărul de limfocite T CD4 şi inhibă mai puternic citokinele asociate TH1 (de exemplu, interleukina 2). Ele inhibă, de asemenea, activitatea fibroblastică, prevenind pereţii infecţiilor bacteriene şi alte infecţii. Prin urmare, pacienţii cu hipercortizolism sunt mai predispuşi la boli care necesită un răspuns imun mediat de celule, cum ar fi tuberculoza, infecţiile fungice şi Pneumocystis.

Excesul de glucocorticoizi suprimă, de asemenea, manifestările tulburărilor alergice care se datorează eliberării histaminei din ţesuturi.

Hipertensiunea arterială apare la 75-85% dintre pacienţii cu sindrom Cushing spontan, a cărui patogeneză exactă este neclară. Poate fi legat de retenţia de sare şi apă din efectele mineralocorticoide ale excesului de glucocorticoid, care în concentraţii mari scapă de inactivarea de către 11p-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2. Alternativ, se poate datora secreţiei crescute de angiotensinogen. În timp ce activitatea şi concentraţiile reninei plasmatice sunt în general normale sau suprimate în sindromul Cushing, nivelurile de angiotensinogen sunt crescute la aproximativ de două ori normal din cauza efectului direct al glucocorticoizilor asupra sintezei sale hepatice, iar nivelurile de angiotensină II sunt crescute cu aproximativ 40%. Administrarea saralasinului antagonist al angiotensinei II la pacienţii cu sindrom Cushing determină o scădere promptă de 8 până la 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice. Studiile pe animale de experiment au demonstrat că glucocorticoizii exercită efecte permisive asupra tonusului vascular printr-o varietate de mecanisme. Unele implică celule musculare netede vasculare, inclusiv o secreţie crescută a endotelinei vasoconstrictoare, o creştere a captării de Ca2+ şi a legării antagoniştilor canalelor de Ca2+ şi o creştere a receptorilor adrenergici a1B. În plus, glucocorticoizii determină o scădere a formării de guanozin monofosfat ciclic mediată de peptida natriuretică atrială (ANP), conducând la scăderea vasodilataţiei de către ANP. Glucocorticoizii inhibă sintetaza oxidului nitric din celulele endoteliale vasculare, predispunând la vasoconstricţie. De asemenea, glucocorticoizii sensibilizează arteriolele la efectele presoare ale catecolaminelor.

Disfuncţia gonadală apare frecvent în sindromul Cushing şi este rezultatul secreţiei crescute de androgeni suprarenali (la femei) şi cortizol (la bărbaţi şi femei) din cortexul suprarenal. La femeile aflate în premenopauză, androgenii pot provoca hirsutism, acnee, amenoree şi infertilitate. Hipercortisolismul pare să afecteze generatorul de puls al hormonului hipotalamic de eliberare a gonadotropinei (GnRH) pentru a inhiba pulsatilitatea normală a LH şi a hormonului foliculostimulant (FSH) şi a răspunsului hipofizar la GnRH. Nivelurile ridicate de cortizol pot suprima astfel secreţia hipofizară de LH. La femei, acest lucru duce la nereguli menstruale, inclusiv amenoree, oligomenoree şi polimenoree. La bărbaţi, acest lucru are ca rezultat scăderea secreţiei de testosteron de către testicul, pentru care secreţia suprarenală crescută de androgeni slabi nu compensează. Scăderea libidoului, pierderea părului corporal, testicule mici şi moi şi impotenţă.

Excesul de glucocorticoizi produce frecvent simptome mentale, inclusiv euforie, apetit crescut, iritabilitate, labilitate emoţională şi scăderea libidoului. Mulţi pacienţi se confruntă cu tulburări ale funcţiei cognitive, cu concentrare slabă şi memorie slabă şi somn dezordonat, cu scăderea somnului cu mişcarea rapidă a ochilor şi trezire dimineaţă devreme. Excesul de glucocorticoizi accelerează şi ritmul electroencefalografic de bază. Boală psihiatrică semnificativă – în principal depresie, dar şi anxietate, psihoză cu iluzii sau halucinaţii, paranoia sau comportament hipercinetic (chiar maniacal) – apare la 51-81% dintre pacienţii cu sindrom Cushing. Patogenia acestor efecte SNC nu este bine înţeleasă.

Excesul de glucocorticoizi inhibă creşterea la copii, parţial prin inhibarea directă a celulelor osoase şi prin scăderea secreţiei de hormon de creştere şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) şi generarea factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1). Glucocorticoizii suprimă, de asemenea, creşterea prin exercitarea efectelor directe asupra plăcii de creştere, inclusiv inhibarea producţiei de mucopolizaharide, având ca rezultat reducerea matricei osoase cartilaginoase şi proliferarea epifizare.

Cu hipercortizolism de lungă durată, pot exista creşteri uşoare până la moderate ale presiunii intraoculare şi glaucom, probabil legate de umflarea firelor de colagen în reţeaua trabeculară, care interferează cu drenajul umorii apoase. Se poate dezvolta cataractă subcapsulară posterioară. Aproximativ jumătate dintre pacienţi vor dezvolta exoftalmie, care este adesea asimptomatică. Defecte de câmp vizual apar la 40% dintre pacienţii cu macroadenoame hipofizare legate de presiunea asupra chiasmei optice; defecte de câmp nu apar la microadenoame.

Testele de laborator de rutină în sindromul Cushing demonstrează de obicei un nivel ridicat al hemoglobinei, hematocritului şi numărului de celule roşii din sânge. Policitemia apare rar, secundar excesului de androgeni. Numărul total de celule albe din sânge este de obicei normal sau poate fi crescut; cu toate acestea, procentele de limfocite şi eozinofile şi numărul total de limfocite şi eozinofile sunt frecvent subnormale. Numărul de neutrofile poate fi crescut din cauza scăderii marginii şi extravazării neutrofilelor capilare.

Electroliţii serici sunt de obicei normali. La pacienţii cu sindrom ACTH ectopic sau carcinom corticosuprarenal, alcaloza metabolică hipokaliemică apare uneori din cauza hipersecreţiei de mineralocorticoizi sau din cauza unei copleşiri a sistemului 11-0HSD de către nivelurile semnificativ crescute de cortizol. Hiperglicemia a jeun apare la aproximativ 10-15% dintre pacienti; hiperglicemia postprandială şi glucozuria sunt mai frecvente. Majoritatea pacienţilor cu sindrom Cushing au hiperinsulinemie secundară şi teste anormale de toleranţă la glucoză. Ca2+ seric este în general normal; fosforul seric este scazut normal sau usor scazut. Hipercalciuria poate fi demonstrată în 40% din cazuri.

Pacienţilor cu sindrom Cushing subclinic le lipsesc stigmele clasice ale hipercortizolismului, dar au frecvent obezitate, hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2.

Diagnostic

Hipercortizolismul suspectat poate fi investigat prin mai multe abordări (vezi Figura 21-14). Recomandările actuale implică o abordare treptată a evaluării diagnostice. Primul pas este demonstrarea hipercortisolemiei patologice şi confirmarea diagnosticului de sindrom Cushing. Al doilea pas este de a distinge boala independentă de ACTH de boala dependentă de ACTH, urmată de imagistica suprarenală sau hipofizară. Pentru pacienţii cu boală dependentă de ACTH, pasul final este de a determina localizarea anatomică a sursei de ACTH, prin RMN sau, dacă este echivoc, prin prelevare de sinus petrosal inferior (IPSS) sau prelevare de sinus cavernos (CSS).

Măsurarea cortizolului liber într-un eşantion de urină de 24 de ore colectat în ambulatoriu demonstrează excreţia excesivă de cortizol (niveluri de cortizol liber urinar în 24 de ore > 100 pg/24 h). Valorile cortizolului liber urinar sunt rareori normale în sindromul Cushing. Măsurarea cortizolului liber urinar este cel mai specific test pentru a detecta şi a confirma prezenţa sindromului Cushing.

Efectuarea unui test de supresie cu dexametazonă peste noapte de 1 mg va demonstra o lipsă a suprimării normale a producţiei de cortizol suprarenal de către corticosteroidul exogen (dexametazonă). Testul de supresie a dexametazonei peste noapte se realizează prin prescrierea a 1 mg de dexametazonă la ora 23:00 şi apoi obţinerea unui nivel plasmatic de cortizol în dimineaţa următoare la ora 8:00. La indivizii normali, dexametazona suprimă creşterea de dimineaţă a cortizolului, ducând la niveluri plasmatice de cortizol mai mici de 1,8 pg/dL (50 nmol/L). Această limită asigură o sensibilitate ridicată a testului. În sindromul Cushing, secreţia de cortizol nu este suprimată într-un grad atât de mare, iar valorile sunt adesea mai mari de 5 pg/dL (140 nmol/L).

Dacă testul de supresie cu dexametazonă peste noapte este normal, diagnosticul este foarte puţin probabil; daca si cortizolul fara urina este normal, sindromul Cushing este exclus. Dacă rezultatele ambelor teste sunt anormale, este prezent hipercortizolismul, iar diagnosticul de sindrom Cushing poate fi considerat a fi stabilit dacă sunt excluse condiţiile care provoacă rezultate fals pozitive (sindromul pseudo-Cushing) (boală acută sau cronică, obezitate, stări de estrogen ridicat, droguri, alcoolism şi depresie). Testul CRH este un adjuvant util la pacienţii cu niveluri de cortizol urinar ridicate la limită, care rezultă dintr-o probabilă stare pseudoCushing.

La pacienţii cu rezultate echivoce sau limită, se efectuează adesea un test de supresie cu dexametazonă cu doză mică de 2 zile (0,5 mg la fiecare 6 ore pentru opt doze). Răspunsurile normale la acest test exclud diagnosticul sindromului Cushing. Răspunsurile normale sunt un nivel de cortizol plasmatic la ora 8:00 mai mic de 2 pg/dL (56 nmol/L); un nivel de cortizol liber urinar pe 24 de ore mai mic de 10 pg/24 h (<28 pmol/24 h); şi un nivel urinar de 17-hidroxicorticosteroizi pe 24 de ore de mai puţin de 2,5 mg/24 h (6,9 pmol/24 h) sau 1 mg/g creatinina (0,3 mmol/mol creatinina).

Confirmarea diagnosticului de sindrom Cushing presupune măsurarea nivelului plasmatic de ACTH (vezi Figura 21-14). O analiză a nivelului plasmatic de ACTH ajută la diferenţierea cauzelor sindromului Cushing dependente de ACTH de cele independente de ACTH. Aceste teste sunt apoi urmate de proceduri imagistice (de exemplu, scanare CT cu secţiune subţire sau RMN) pentru a determina localizarea unei tumori suspectate hipofizare, suprarenale, pulmonare sau alte tumori.

În cazul carcinoamelor suprarenale, CT demonstrează de obicei o masă suprarenală mare neomogenă, cu margini neregulate şi o creştere variabilă a contrastului componentelor solide. RMN poate detecta, de asemenea, aceste tumori şi poate evalua invazia în vasele mari.

MASĂ SUPRRENALĂ INAPARENȚĂ CLINIC (INCIDENTALOM)

Masele suprarenale sunt frecvente. Studiile de rutină de autopsie constată o masă suprarenală la cel puțin 3% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani. Cele mai multe dintre acestea nu reprezintă o amenințare pentru sănătate, dar o mică parte cauzează probleme endocrinologice și aproximativ 1 din 4000 dintre astfel de tumori suprarenale sunt maligne.

Incidentaloamele sunt mase inaparente din punct de vedere clinic descoperite întâmplător în cursul testelor de diagnostic sau al tratamentului pentru alte afecțiuni clinice. Prevalența estimată a incidentaloamelor variază de la aproximativ 1-2% la pacienții supuși unei ecografii de rutină pentru plângeri nonendocrinologice până la 4,3% dintre pacienții cu un diagnostic anterior de cancer. Prevalența crește odată cu vârsta de la mai puțin de 1% la persoanele cu vârsta sub 30 de ani la 7% la persoanele cu vârsta de 70 de ani sau mai mult.

Din punct de vedere patologic, masele suprarenale inaparente clinic pot fi fie benigne (adenoame, unele feocromocitoame, mielolipoame, ganglioneuroame, chisturi suprarenale, hematoame), fie maligne (carcinoame corticosuprarenale, unele feocromocitoame, metastaze din alte cancere). Carcinomul suprarenocortical apare cu o incidență estimată de 1-2 la 1 milion de persoane pe an. Carcinomul corticosuprarenal este mai probabil dacă tumora suprarenală este mare (>4 cm).

Evaluarea diagnostică este de obicei efectuată pentru a determina dacă leziunea este activă hormonal sau nefuncționează și dacă este probabil să fie malignă sau benignă.

La pacienții neselectați și cei fără simptome endocrinologice, majoritatea incidentaloamelor suprarenale (>70%) sunt tumori nefuncționale. Cu toate acestea, până la 20% dintre pacienți se confruntă cu supraproducție hormonală subclinică; astfel de pacienți pot prezenta risc de tulburări metabolice sau cardiovasculare. Cel mai frecvent (~5-10%) este supraproducția de cortizol, uneori numit sindrom Cushing subclinic. Mai puțin frecvente sunt excesul de catecolamine din feocromocitoame și excesul de aldosteron din adenoamele suprarenale. Excesul de hormoni sexuali din tumorile virilizante sau feminizante este observat foarte rar in adenoamele benigne. Experții recomandă ca toți pacienții cu incidentaloame să fie supuși unui test de supresie cu dexametazonă de 1 mg și o măsurare a metanefrinelor libere din plasmă (sau urinare), iar pacienții hipertensivi să fie supuși determinării concentrației plasmatice de potasiu și aldosteron și a activității reninei plasmatice.

Pacienții cu hipersecreție subclinică autonomă de glucocorticoizi pot evolua spre a dezvolta tulburări metabolice, cum ar fi rezistența la insulină, dar foarte rar dezvoltă sindromul Cushing complet.

Dimensiunea și aspectul masei pe CT sau RMN pot ajuta la distingerea tumorilor maligne de cele benigne. De exemplu, mai mult de 60% dintre incidentaloamele mai mici de 4 cm sunt adenoame benigne, iar mai puțin de 1% sunt carcinoame corticale suprarenale. În schimb, pentru leziunile mai mari de 6 cm, până la 25% sunt carcinoame, iar mai puțin de 15% sunt

adenoame benigne. În plus, dacă o scanare CT dezvăluie o masă omogenă, cu margini netede, cu o valoare scăzută pe o măsură standardizată a absorbţiei de raze X (valoarea atenuării CT <10 unităţi Hounsfield), masa este probabil un adenom benign. Biopsia suprarenală cu aspiraţie cu ac fin ghidată de CT este rezervată numai pacienţilor cu cancer nonsuprarenal preexistent care dezvoltă apoi o nouă masă suprarenală eterogenă care prezintă o valoare mare de atenuare CT (>20 unităţi Hounsfield). În acest context, o biopsie suprarenală poate ajuta la determinarea dacă noua masă suprarenală este o metastază a cancerului suprarenal preexistent la suprarenală sau reprezintă un nou neoplasm suprarenal primar.

Intervenţia chirurgicală este de obicei recomandată pentru pacienţii cu incidentaloame unilaterale constatate în istoric, examen fizic şi studii de laborator pentru a prezenta simptome, semne şi dovezi biochimice ale oricărui exces de hormoni suprarenalieni. De asemenea, intervenţia chirurgicală este recomandată tuturor pacienţilor cu dovezi biochimice de feocromocitoame, fie că sunt simptomatice sau nu. Managementul pacienţilor cu adenoame corticale suprarenale hiperfuncţionale subclinice este mai controversat; sunt utilizate atât abordări chirurgicale cât şi nechirurgicale.

Monitorizarea recomandată pentru pacienţii la care caracterul benign nu poate fi stabilit la prima evaluare constă într-un al doilea studiu imagistic 6-12 luni mai târziu şi studii endocrinologice de urmărire pentru a exclude hipersecreţia hormonală. Nu se recomandă monitorizare suplimentară pentru pacienţii cu tumori nesecretoare care rămân stabile ca dimensiune. Urmărirea pacienţilor cu mase nefuncţionale arată că marea majoritate a incidentaloamelor rămân stabile ca dimensiune: aproximativ 5-25% cresc în dimensiune cu 1 cm sau mai mult şi 3-4% scad în dimensiune. În general, atunci când sunt monitorizate timp de până la 10 ani, tumorile nefuncţionale dezvoltă rareori supraproducţie de hormoni (de obicei cortizol, rar catecolamină sau aldosteron, hipersecreţie). Tumorile de 3 cm sau mai mari sunt mai susceptibile de a dezvolta hiperfuncţie decât masele mai mici.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt simptomele şi semnele de exces ale fiecărei clase de steroizi suprarenalieni?

Care sunt cauzele majore ale sindromului Cushing?

Cum este modificată reglarea secreţiei de glucocorticoizi la pacienţii cu boala Cushing? Cu secreţie ectopică de ACTH? Cu tumori suprarenale autonome?

Care sunt simptomele şi semnele excesului de glucocorticoizi?

Numiţi câteva moduri diferite de a pune diagnosticul bolii Cushing la un pacient cu simptome şi semne sugestive.

INSUFICIENŢA ADRENOCORTICĂ Insuficienţa adrenocorticală apare în general din cauza distrugerii sau disfuncţiei cortexului suprarenal (insuficienţă adrenocorticală primară) sau a deficitului de ACTH hipofizar sau a secreţiei hipotalamice de CRH (insuficienţă

adrenocorticală secundară). Cu toate acestea, defectele congenitale ale oricăreia dintre mai multe enzime care apar ca „erori înnăscute ale metabolismului” pot duce la o secreție deficitară de cortizol. Deficiențele enzimatice pot rezulta și în urma tratamentului cu diferite medicamente, cum ar fi metiraponă și mitotan.

Tabelul 21-4 enumeră cauzele insuficienței corticosuprarenale. Indiferent de origine, manifestările clinice ale insuficienței corticale primare sunt o consecință a deficiențelor de cortizol, aldosteron și steroizi androgeni. Insuficiența suprarenală secundară are ca rezultat o deficiență selectivă de cortizol (și androgeni).

TABELUL 21—4 Cauzele insuficienței corticosuprarenale.

Insuficiență adrenocorticală primară (boala Addison)

Autoimun (-80%)

Tuberculoză

Hemoragie suprarenală și infarct

Histoplasmoză, coccidioidomicoză și alte infecții granulomatoase

Carcinom metastatic și limfom (non-Hodgkin)

HIV, infecție oportunistă legată de SIDA (de exemplu, citomegalovirus)

amiloidoza

Sarcoidoza

Hemocromatoza

Radioterapia

Sindromul antifosfolipidic

Adrenalectomie chirurgicală

Medicamente inhibitoare de enzime (metiraponă, aminoglutetimidă, trilostan, ketoconazol, suramină, etomidat)

Agenți citotoxici și chimioterapeutici (mitotan, megestrol, mifepristonă)

Defecte congenitale (adrenoleucodistrofie legată de X, defecte enzimatice, hipoplazie suprarenală, deficit familial de glucocorticoizi)

Insuficiență adrenocorticală secundară

Terapia cronică cu glucocorticoizi exogen

Tumora pituitară

Tumora hipotalamica

Deficit de CRH izolat hipotalamic dobândit

Date de la Carroll TB et al. Glucocorticoizi şi androgeni suprarenale. În: Gardner DB et al, eds. Endocrinologia de bază şi clinică a lui Greenspan, ed. a 10-a. McGraw-Hill Companies, Inc., 2017.

Etiologie

Insuficienţă adrenocorticală primară

Insuficienţa corticosuprarenală primară (boala Addison) se datorează cel mai adesea distrugerii autoimune a cortexului suprarenal (~80% din cazuri). În trecut, tuberculoza care implică suprarenale era cea mai frecventă cauză, dar acum a devenit mai puţin frecventă. Alte cauze mai puţin frecvente includ histoplasmoza, hemoragia suprarenală sau infarctul, bolile genetice, carcinomul metastatic şi adrenalita asociată cu SIDA (citomegalovirus).

Insuficienţa suprarenală primară este rară, cu rate de prevalenţă raportate de 39-60 de cazuri la 1 milion de populaţie. Boala Addison este ceva mai frecventă la femei, cu un raport femeie-bărbaţi de 1,25:1. Apare de obicei în deceniile a treia până la a cincea.

1. Insuficienţă autoimună adrenocorticală - Distrugerea autoimună a glandelor suprarenale este însoţită de generarea de anticorpi antiadrenali. Autoanticorpii suprarenalii circulanţi pot fi detectaţi la mai mult de 80% dintre pacienţii cu insuficienţă suprarenală autoimună, fie izolat, fie asociat cu sindromul poliglandular autoimun tip 1 sau tip 2 (vezi discuţia ulterioară). Aceşti autoanticorpi suprarenalii sunt de cel puţin două tipuri: anticorpi din cortexul suprarenal (ACA) şi anticorpi la enzima steroid 21-hidroxilază (citocromul P450c21). Anticorpii 21-hidroxilaze sunt foarte specifici pentru boala Addison. La pacienţii asimptomatici, aceşti anticorpi pot fi, de asemenea, predictori importanţi pentru dezvoltarea ulterioară a insuficienţei suprarenale. Când sunt prezenţi autoanticorpi suprarenalieni, 41% dintre pacienţi dezvoltă insuficienţă suprarenală în decurs de 3 ani. La adulţii cu alte tulburări autoimune specifice unui organ (de exemplu, insuficienţă ovariană prematură), detectarea cortexului suprarenal sau a anticorpilor 21-hidroxilaze a fost asociată cu progresia către boala Addison deschisă în 21% şi cu hipoadrenalism subclinic în 29%. La copii, riscul a fost chiar mai mare: la cei cu alte boli autoimune specifice unui organ (de exemplu, hipoparatiroidism), detectarea autoanticorpilor suprarenalii a fost asociată cu un risc de 90% de boală Addison evidentă şi un risc de 10% de hipoadrenalism subclinic.

Autoanticorpi la alţi antigeni tisulari se găsesc frecvent şi la pacienţii cu insuficienţă adrenocorticală autoimună. S-au găsit anticorpi tiroidieni în 45%, anticorpi pentru celulele

parietale gastrice în 30%, anticorpi cu factor intrinseci în 9%, anticorpi paratiroidieni în 26%, anticorpi gonadici în 17% şi anticorpi pentru celulele insulare în 8%.

Prin urmare, nu este surprinzător faptul că insuficienţa suprarenală autoimună este frecvent asociată cu alte tulburări endocrine autoimune. Au fost descrise două sindroame poliglandulare distincte care implică glandele suprarenale. Sindromul poliendocrin autoimun de tip 1 (APS1) este o tulburare autozomal recesivă rară cauzată de o mutaţie a regulatorului autoimun (AIRE) cu debut în copilărie. Diagnosticul necesită cel puţin două dintre următoarele: insuficienţă suprarenală, hipoparatiroidism şi candidoză mucocutanată. Alte tulburări endocrine sunt uneori asociate, inclusiv insuficienţa gonadală şi diabetul zaharat de tip 1. Există, de asemenea, o incidenţă crescută a altor tulburări imunologice nonendocrine, inclusiv alopecie, vitiligo, anemie pernicioasă, hepatită cronică şi malabsorbţie gastrointestinală (GI). Patogenia autoimună a acestei afecţiuni implică formarea de anticorpi împotriva enzimei de scindare a lanţului de colesterol al citocromului P450 (P450scc). Această enzimă transformă colesterolul în pregnenolonă, o etapă iniţială în sinteza cortizolului (vezi Figura 21-3). P450scc se găseşte atât în glandele suprarenale, cât şi în gonade, dar nu şi în alte ţesuturi implicate în APS1.

Sindromul poliendocrin autoimun de tip 2 (APS-2) constă în insuficienţă suprarenală, tiroidita Hashimoto şi diabet zaharat de tip 1. Este asociat cu haplotipurile HLA-B8 (DW3) şi DR3. Patogenia sa implică formarea de anticorpi împotriva enzimei 21-OH menţionată anterior. Alte complicaţii autoimune, cum ar fi vitiligo (4-17%), anemia pernicioasă, boala celiacă şi miastenia gravis, sunt prezente la un subgrup de pacienţi.

Din punct de vedere patologic, glandele suprarenale sunt mici şi atrofice, iar capsula este îngroşată. Există o infiltraţie limfocitară intensă a cortexului suprarenal. Celulele corticale sunt absente sau degenerate, înconjurate de stromă fibroasă şi limfocite. Medula suprarenală este păstrată.

Tuberculoza suprarenală - Tuberculoza provoacă insuficienţă suprarenală prin distrugerea totală sau aproape totală a ambelor glande. O astfel de distrugere are loc de obicei treptat şi produce o imagine a insuficienţei suprarenale cronice. Tuberculoza suprarenală rezultă de obicei din răspândirea hematogenă a infecţiei tuberculoase sistemice (plămân, tract gastro-intestinal sau rinichi) la cortexul suprarenal. Patologic, suprarenala este mărită în faza acută şi este ulterior înlocuită cu necroză cazeoasă; atat tesutul cortical cat si medular este distrus. Calcificarea suprarenalelor poate fi detectată radiografic în aproximativ 50% din cazuri.

Hemoragia suprarenală bilaterală — Hemoragia suprarenală bilaterală duce la distrugerea rapidă a suprarenalelor şi precipită insuficienţa suprarenală acută. La copii, hemoragia este de obicei legată de septicemia meningococică fulminantă (sindromul Waterhouse-Friderichsen) sau septicemia pseudomonas. La adulţi, hemoragia este legată de terapia anticoagulantă a altor tulburări în o treime din cazuri. Alte cauze la adulţi includ sepsis, tulburări de coagulare (de exemplu, sindromul

antifosfolipidic), tromboză a venelor suprarenale, metastaze suprarenale, şoc traumatic, arsuri severe, intervenţii chirurgicale abdominale şi complicaţii obstetrice.

Din punct de vedere patologic, glandele suprarenale sunt adesea marite masiv. Cortexul intern şi medulara sunt aproape în întregime înlocuite de hematoame. Există necroză ischemică a cortexului exterior şi supravieţuieşte doar o margine subţire de celule corticale subcapsulare. Există adesea tromboză a venelor suprarenale.

Patogenia unei astfel de insuficienţe suprarenale acute este considerată a fi legată de o creştere indusă de stres a nivelurilor de ACTH, care creşte semnificativ fluxul de sânge suprarenal într-o asemenea măsură încât depăşeşte capacitatea de drenaj venos suprarenal. Tromboza poate duce apoi la hemoragie. La pacienţii supravieţuitori, hematoamele se pot calcifica ulterior. În plus, pacienţii trataţi cu anticoagulare pe termen lung sunt mai predispuşi să dezvolte hemoragie suprarenală.

Metastaze suprarenale - Metastazele suprarenale apar frecvent din carcinoamele pulmonare şi mamara, melanom, limfom şi multe alte afecţiuni maligne. Cu toate acestea, boala metastatică produce rareori insuficienţă suprarenală, deoarece mai mult de 90% din ambele suprarenale trebuie distruse înainte de a se dezvolta insuficienţa suprarenală evidentă. La examenul patologic, glandele suprarenale sunt adesea marite masiv.

Insuficienţa suprarenală legată de SIDA — Insuficienţa suprarenală în SIDA apare de obicei în stadiile târzii ale infecţiei cu HIV. Glanda suprarenală este frecvent afectată de infecţii oportuniste (în special citomegalovirus, Mycobacterium avium-intracellulare diseminat, M tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii şi Toxoplasma gondii) sau de neoplasme precum sarcomul Kaposi. Deşi afectarea patologică a glandelor suprarenale este frecventă, insuficienţa suprarenală clinică este mai puţin frecventă. Mai mult de jumătate dintre pacienţii cu SIDA au adrenalită necrozantă (cel mai frecvent rezultată din infecţia cu citomegalovirus), dar este de obicei limitată ca extindere la mai puţin de 5070% din glandă. Deoarece insuficienţa suprarenală nu apare până când mai mult de 90% din glanda este distrusă, insuficienţa suprarenală clinică apare la mai puţin de 5% dintre pacienţii cu SIDA. Deoarece terapia antiretrovială s-a îmbunătăţit şi mai puţini pacienţi progresează spre SIDA, insuficienţa suprarenală este mai rar întâlnită la pacienţii HIV pozitivi.

Cu toate acestea, medicamentele utilizate de pacienţii cu SIDA pot modifica secreţia şi metabolismul de steroizi. Ketoconazolul interferează cu sinteza steroizilor de către suprarenale şi gonade. Rifampicina, fenitoina şi opioidele cresc metabolismul steroizilor.

6. Tulburări genetice ale insuficienţei suprarenale—Aceste tulburări pot fi subclasificate în patru categorii: (1) hiperplazia suprarenală congenitală (vezi discuţia despre tulburările sintezei androgenilor suprarenale, mai jos); (2) hipoplazie suprarenală congenită cu citomegalie; (3) hipoplazie suprarenală congenită fără citomegalie; şi (4) boli degenerative şi metabolice care afectează funcţia suprarenală.

Mutaţia genei DAX1 determină hipoplazia suprarenală congenită legată de X cu insuficienţă suprarenală cu debut întârziat şi hipogonadism hipogonadotrop. Cortexul suprarenal în această tulburare este format din celule suprarenale mari, cu forme deosebite, cu nuclei mari, ceea ce duce la denumirea de „citomegalie".

Hipoplazia suprarenală congenită fără citomegalie cuprinde în principal sindroamele de insensibilitate la ACTH, un grup de boli rare în care rezistenţa la ACTH este fie singura caracteristică, fie asociată cu alte simptome. În deficienţa familială de glucocorticoizi (FGD), lipsa de răspuns a corticosuprarenalei la ACTH determină atât scăderea secreţiei suprarenale de glucocorticoizi şi androgeni, cât şi creşterea secreţiei hipofizare de ACTH. Reactivitatea la angiotensina II este normală. Sugarii şi copiii mici afectaţi vin la asistenţă medicală din cauza simptomelor de deficit de cortizol, în special hiperpigmentarea cutanată, întârzierea creşterii, hipoglicemia recurentă şi infecţiile recurente. Copiii mai mari pot manifesta mai târziu o statură înaltă legată de vârsta osoasă avansată. Diagnosticul este sugerat atunci când secreţia de cortizol nu răspunde nici la stimularea endogenă sau exogenă cu ACTH. La examenul histologic se păstrează zona glomeruloasă, dar zona fasciculată şi zona reticulară prezintă degenerare.

Până în prezent, există mai multe gene cunoscute care cauzează tulburarea clasică a FGD. În FGD de tip 1, rezistenţa la ACTH este cauzată de una dintre mai multe mutaţii missense din regiunea de codificare a receptorului ACTH (MC2R). În FGD de tip 2, proteina accesorie a receptorului ACTH (MRAP), care asigură localizarea receptorului ACTH în membrana plasmatică, s-a dovedit a fi mutată şi disfuncţională. Aşa-numitul FGD de tip 4 este cauzat de mutaţii ale nicotinamidei nucleotid transhidrogenazei (NNT).

Insuficienţa suprarenală apare, de asemenea, atât în sindromul alacrimă, acalazie şi insuficienţă suprarenală („triple A"), cât şi în adrenoleucodistrofie. În ambele cazuri, insuficienţa suprarenală rezultă din distrugerea progresivă a glandelor, ducând la deficienţe de androgeni, glucocorticoizi şi mineralocorticoizi (de obicei în această ordine).

Insuficienţă adrenocorticală secundară

Insuficienţa corticosuprarenală secundară rezultă cel mai frecvent din deficitul de ACTH cauzat de terapia cronică cu glucocorticoizi exogeni. Rareori, deficitul de ACTH rezultă din tumori hipofizare sau hipotalamice sau din deficitul izolat de CRH. De asemenea, au fost descrise tulburări genetice care conduc la insuficienţă suprarenală secundară (de exemplu, mutaţii TPIT şi POMC; vezi capitolul 19).

Fiziopatologia

Insuficienţă adrenocorticală primară

Distrugerea graduală a corticosuprarenalei, cum se întâmplă în bolile autoimune, tuberculoase şi alte boli infiltrative, are ca rezultat iniţial o scădere a rezervei de glucocorticoizi suprarenale. Secreţia bazală de glucocorticoizi este normală, dar nu creşte ca răspuns la stres sau intervenţii chirurgicale; traumatisme sau infecţie pot precipita criza

suprarenală acută. Odată cu pierderea în continuare a ţesutului cortical, chiar şi secreţia bazală de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi devine deficitară, ducând la manifestările clinice ale insuficienţei suprarenale cronice. Scăderea cortizolului plasmatic reduce inhibarea prin feedback a secreţiei hipofizare de ACTH (vezi Figura 21-12), iar nivelul plasmatic de ACTH creşte (Figura 21-15).

FIGURA 21-15 Nivelurile plasmatice bazale de ACTH în insuficienţa adrenocorticală primară şi secundară. (Date de la Besser GM et al. Nivelurile imunoreactive de corticotropină în insuficienţa corticosuprarenală. Br Med J. 1971; 1:374-76.)

Distrugerea rapidă a corticosuprarenalei, cum se întâmplă în septicemia şi hemoragia suprarenală, are ca rezultat pierderea bruscă atât a secreţiei de glucocorticoizi, cât şi a secreţiei de mineralocorticoizi, ducând la criza suprarenală acută.

Insuficienţă adrenocorticală secundară

Insuficienţa suprarenală secundară se caracterizează prin secreţie inadecvată de ACTH din hipofizar sau secreţie inadecvată de CRH din hipotalamus. Cel mai frecvent, insuficienţa corticosuprarenală secundară apare atunci când se administrează doze mari de glucocorticoizi pentru efectele lor antiinflamatorii şi imunosupresoare în tratamentul astmului, artritei reumatoide, colitei ulcerative şi a altor boli. Dacă un astfel de tratament este prelungit peste 4-5 săptămâni, produce suprimarea prelungită a CRH, ACTH şi secreţia endogenă de cortizol (vezi Figura 21-12). În cazul în care tratamentul cu steroizi exogeni este întrerupt brusc, hipotalamusul şi hipofiza nu pot răspunde normal la reducerea nivelului de glucocorticoid circulant. Pacientul poate dezvolta simptome şi semne de insuficienţă adrenocorticală cronică sau, dacă este supus la stres, criză suprarenală acută. Suprimarea prelungită a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale poate fi evitată prin utilizarea regimurilor de steroizi în zilele alternative ori de câte ori este posibil.

Deficitul de ACTH este problema principală în insuficienţa corticosuprarenală secundară. Poate fi cauzată de procese infiltrative sau inflamatorii care implică hipofiza (de exemplu, metastaze sau hipofizită limfocitară), sau de un defect congenital; de exemplu, datorită mutaţiilor în gena POMC sau a factorilor de transcripţie importanţi pentru dezvoltarea hipofizare (de exemplu, PROP) sau pentru transcripţia POMC (de exemplu, TPIT). Deficitul de ACTH duce la diminuarea secreţiei de cortizol şi androgeni suprarenale, dar secreţia de aldosteron rămâne în general normală. În stadiile incipiente, există o scădere a rezervei de ACTH hipofizar. Secreţiile bazale de ACTH şi cortizol pot fi normale, dar nu cresc ca răspuns la stres. Odată cu progresia, există o pierdere suplimentară a secreţiei de ACTH, atrofie a cortexului suprarenal şi scăderea secreţiei bazale de cortizol. În această etapă, există o scădere a răspunsului nu numai a ACTH hipofizar la stres, ci şi a cortizolului suprarenal la stimularea ACTH exogenă.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale deficitului de glucocorticoizi sunt simptome nespecifice: slăbiciune, letargie, oboseală uşoară, anorexie, greaţă, dureri articulare şi dureri abdominale. Hipoglicemia apare ocazional. În insuficienţa suprarenală primară apare şi hiperpigmentarea pielii şi a mucoaselor. În insuficienţa suprarenală secundară nu apare hiperpigmentarea, dar pot apărea artralgii şi mialgii. Alte caracteristici clinice ale insuficienţei corticosuprarenale sunt enumerate în Tabelul 21-5 şi detaliate în continuare.

TABELUL 21—5 Caracteristicile clinice ale insuficienţei corticosuprarenale.

Date de la Oelkers W. Concepte actuale: Insuficienţă suprarenală. N Engl J Med 1996:335:1206.

Dereglarea gluconeogenezei predispune la hipoglicemie. Hipoglicemia severă poate apărea spontan la copii. La adulţi, nivelul glucozei din sânge este normal, cu condiţia să existe un aport adecvat de calorii, dar postul cauzează hipoglicemie severă (şi potenţial fatală). În criza suprarenală acută, hipoglicemia poate fi provocată şi de febră, infecţie sau greaţă şi vărsături.

În insuficienţa suprarenală primară, nivelul de cortizol plasmatic persistent scăzut sau absent are ca rezultat o hipersecreţie de ACTH hipofizară marcată. Deoarece ACTH are activitate intrinsecă a MSH, pot apărea o varietate de modificări de pigmentare. Acestea includ hiperpigmentarea generalizată (întunecarea difuză a pielii); Pigmentarea crescută a pliurilor pielii, a paturilor de unghii, a mameloanelor, a areolelor, a punctelor de presiune (de exemplu, articulaţii, degete de la picioare, coate, genunchi) şi cicatrici formate după apariţia excesului de ACTH; bronzare şi pistrui crescute ale zonelor expuse la soare; şi hiperpigmentarea mucoasei bucale, a gingiilor şi a zonelor perivaginale şi perianale. Aceste modificări nu apar în insuficienţa suprarenală secundară deoarece secreţia de ACTH este scăzută, nu mare, în această afecţiune.

În insuficienţa suprarenală primară, deficitul de aldosteron are ca rezultat pierderea renală de Na+ şi retenţia renală de K+, determinând hipovolemie şi hiperkaliemie. Hipovolemia, la rândul său, duce la azotemie prerenală şi hipotensiune arterială. Pofta de sare a fost documentată la aproximativ 20% dintre pacienţii cu insuficienţă suprarenală.

De asemenea, pacienţii pot fi în imposibilitatea de a elimina o încărcătură de apă. Se poate dezvolta hiponatremie, reflectând retenţia de apă în exces de Na+. Excreţia defectuoasă a apei este probabil legată de o creştere a secreţiei hipofizare posterioare de vasopresină, dezinhibată de niveluri scăzute de cortizol şi crescută de percepţia greaţă; aceasta poate fi redusă prin administrarea de glucocorticoizi. În plus, rata de filtrare glomerulară (GFR) este scăzută. Tratamentul cu mineralocorticoizi creşte RFG prin restabilirea volumului plasmatic, iar tratamentul cu glucocorticoizi îmbunătăţeşte RFG şi mai mult.

În insuficienţa suprarenală secundară se păstrează secreţia de aldosteron de către zona glomeruloasă. Astfel, manifestările clinice ale deficienţei de mineralocorticoizi, cum ar fi depleţia de volum, deshidratarea, hipotensiunea şi anomaliile electrolitice, nu apar în general. Hiponatremia poate apărea ca urmare a incapacităţii de a excreta o încărcătură de apă şi a creşterii eliberării vasopresinei din cauza greaţei, dar nu este însoţită de hiperkaliemie.

Hipotensiunea arterială apare la aproximativ 90% dintre pacienţi. Determină frecvent simptome ortostatice şi ocazional sincopă sau hipotensiune în decubit. Hiperkaliemia poate provoca aritmii cardiace, care uneori sunt letale. Şocul refractar poate apărea la persoanele cu deficit de glucocorticoizi care sunt supuse stresului. Muşchiul neted vascular devine mai puţin sensibil la catecolaminele circulante, iar capilarele se dilată şi devin permeabile. Aceste efecte afectează compensarea vasculară pentru hipovolemie şi promovează colapsul vascular. De asemenea, a fost descrisă o cardiomiopatie reversibilă.

Deficitul de cortizol duce de obicei la pierderea poftei de mâncare, pierderea în greutate şi tulburări gastrointestinale. Pierderea în greutate este frecventă şi, în cazurile cronice, poate fi profundă (15 kg sau mai mult). Greaţa şi vărsăturile apar la majoritatea pacienţilor; diareea este mai puţin frecventă. Astfel de simptome gastrointestinale se intensifică adesea în timpul crizei suprarenale acute.

La femeile cu insuficienţă suprarenală, poate apărea căderea părului pubian şi axilar ca urmare a scăderii secreţiei de androgeni suprarenalieni. Amenoreea apare frecvent, în majoritatea cazurilor legată de pierderea în greutate şi de boli cronice, dar uneori ca urmare a insuficienţei ovariene.

Consecinţele SNC ale insuficienţei suprarenale includ modificări de personalitate (iritabilitate, aprehensiune, incapacitate de concentrare şi labilitate emoţională), sensibilitate crescută la stimuli olfactivi şi gustativi şi apariţia undelor electroencefalografice mai lente decât ritmul alfa normal.

Pacienţii cu criză suprarenală acută prezintă simptome de febră, slăbiciune, apatie şi confuzie. Anorexia, greaţa şi vărsăturile pot duce la scăderea volumului şi la deshidratare. Durerea abdominală poate imita cea a unui proces abdominal acut. Dovezile sugerează că simptomele deficienţei acute de glucocorticoizi sunt mediate de niveluri plasmatice semnificativ crescute de citokine, în special IL-6 şi, într-o măsură mai mică, IL-1 şi TNF. Hiponatremia, hiperkaliemia, limfocitoza, eozinofilia şi hipoglicemia apar frecvent. Criza suprarenală acută poate apărea la pacienţii cu deficit de ACTH nediagnosticat şi la pacienţii cărora li se administrează corticosteroizi cărora nu li se administrează o doză crescută de steroizi în perioadele de stres. Precipitanţii includ infecţii, traume, intervenţii chirurgicale şi deshidratare. Infecţiile gastrointestinale sunt deosebit de dificile din cauza incapacităţii asociate de a ingera şi absorbi substituţia orală cu hidrocortizon, care poate duce la criză suprarenală în ciuda altor tratamente. Dacă nu sunt recunoscute şi netratate, coma, hipotensiune arterială severă sau şocul care nu răspunde la vasopresori pot duce rapid la deces.

Rezultatele de laborator în insuficienţa corticosuprarenală primară includ hiponatremia, hiperkaliemia, hipoglicemia ocazională şi azotemia uşoară (Tabelul 21-6). Hiponatremia şi hiperkaliemia sunt manifestări ale deficitului de mineralocorticoizi. Azotemia, cu creşteri ale azotului ureic din sânge (BUN) şi creatininei serice, se datorează depleţiei de volum şi deshidratării. Acidoza uşoară este frecvent prezentă. Hipercalcemia de grad uşor până la moderat apare rar.

TABELUL 21—6 Niveluri tipice de electroliţi în plasmă la indivizi normali şi la pacienţii cu boli corticale suprarenale.

Modificat şi reprodus, cu permisiunea, de la Barrett KE et al, eds. Ganongs Review of Medical Physiology, a 25-a ed. McGraw-Hill, 2016.

Manifestările hematologice ale insuficienţei suprarenale includ anemie normocitară, normocromă, neutropenie, limfocitoză, monocitoză şi eozinofilie. Filmele cu raze X abdominale demonstrează calcificarea suprarenală la aproximativ 50% dintre pacienţii cu boala Addison cauzată de tuberculoză suprarenală şi la un procent mai mic de pacienţi cu hemoragie suprarenală bilaterală. Scanările CT detectează şi mai frecvent calcificarea suprarenalei în astfel de cazuri şi pot evidenţia, de asemenea, mărirea suprarenală bilaterală în cazurile de hemoragie suprarenală; infecţie tuberculoasă, fungică sau cu citomegalovirus; metastaze; şi alte boli infiltrative. Constatările electrocardiografice includ tensiune scăzută, o axă QRS verticală şi modificări nespecifice ale undei ST legate de anomalii electrolitice (de exemplu, undele T de vârf din hiperkaliemie).

Diagnostic

Insuficienţă suprarenală primară

Pentru a stabili diagnosticul de insuficienţă suprarenală primară complet dezvoltată, medicul trebuie să demonstreze incapacitatea glandelor suprarenale de a răspunde normal la stimularea ACTH. Acest lucru se face de obicei prin efectuarea unui test de stimulare cu ACTH (Figura 21-16). Pentru a face acest lucru, medicul obţine un nivel de cortizol plasmatic la ora 8:00, apoi administrează 250 pg de ACTH sintetic (cosyntropin) intravenos sau intramuscular. Nivelurile repetate de cortizol plasmatic sunt obţinute 30 şi 60 de minute mai târziu. Indivizii normali demonstrează o creştere a nivelului de cortizol plasmatic la mai mult de 18 pg/dL. Pacienţii cu boala Addison au un nivel scăzut de cortizol plasmatic la ora 8:00 am (şi un nivel ridicat de ACTH) şi practic nicio creştere a cortizolului plasmatic după cosintropină.

FIGURA 21—16 Evaluarea diagnostică pentru suspiciunea de insuficienţă suprarenală. Primul pas este să

efectuaţi un test rapid de stimulare cu ACTH pentru a stabili dacă există insuficienţă suprarenală. Apoi, nivelul ACTH în plasmă diferenţiază între insuficienţa suprarenală primară şi secundară. În cazurile în care cortizolul seric este normal după stimularea cu ACTH, dar există o suspiciune mare de insuficienţă suprarenală, sau în care poate fi de debut recent (de exemplu, cu apoplexie hipofizară), se efectuează un test de toleranţă la insulină. Alternativ, o măsurare a DHEAS, care, ca şi cortizolul, depinde de acţiunea ACTH, sau un test de metiraponă poate fi de ajutor. Cutiile cuprind diagnostice clinice; ovalele indică teste de diagnostic.

Insuficienţă adrenocorticală secundară

Diagnosticul deficitului de ACTH de la glucocorticoizii exogeni este sugerat prin obținerea unui istoric de terapie cronică cu glucocorticoizi sau prin găsirea caracteristicilor cushingoide la examenul fizic. Tumorile hipotalamice sau hipofizare care conduc la deficit de ACTH produc de obicei simptome şi semne ale altor endocrinopatii. Secreţia deficitară a altor hormoni hipofizari, cum ar fi LH şi FSH sau TSH poate produce hipogonadism sau hipotiroidism (vezi capitolul 19). Secreţia excesivă de hormon de creştere sau prolactină dintr-un adenom hipofizar poate produce acromegalie sau amenoree şi galactoree. Din păcate, testul convenţional de stimulare cu ACTH utilizează o doză (250 pg ACTH) suprafiziologică şi capabilă să stimuleze tranzitoriu cortexul suprarenal la unii pacienţi cu insuficienţă suprarenală secundară (hipofizară sau hipotalamică). Testul „standard de aur" pentru diagnosticarea insuficienţei suprarenale secundare este testul de toleranţă la insulină. O injectare de insulină duce la hipoglicemie, care este detectată de hipotalamus, activând ulterior întregul ax cortex hipotalamo-hipofizo-suprarenal, cu condiția ca toate componentele axei să fie intacte. La nivelul minim al glucozei, pacientul trebuie să prezinte simptome de hipoglicemie. O creştere a cortizolului plasmatic la mai mult de 18 pg/dL ca răspuns la hipoglicemia simptomatică exclude diagnosticul de insuficienţă suprarenală secundară.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele majore ale deficitului de glucocorticoizi?

Cu ce alte tulburări autoimune este asociată insuficienţa suprarenală autoimună?

Care sunt cauzele majore ale hemoragiei suprarenale?

Care sunt simptomele şi semnele clinice ale insuficienţei suprarenale?

Numiţi câteva moduri diferite de a diagnostica insuficienţa suprarenală la un pacient cu simptome şi semne sugestive.

HIPERALDOSTERONISM (PRODUCȚIE EXCESIVĂ DE MINERALOCORTICOIZI)

Aldosteronismul primar apare din cauza secreţiei excesive de aldosteron neregulate de către cortexul suprarenal. Acum se crede că este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale cu potenţial vindecare şi tratabilă în mod specific. Hiperaldosteronismul secundar apare atunci când secreţia de aldosteron este stimulată de secreţia excesivă de renină de către aparatul juxtaglomerular al rinichiului.

Caracteristicile clinice ale hiperaldosteronismului se pot datora şi excesului de mineralocorticoizi non-mediat de aldosteron. Cauzele includ sindromul Cushing, hiperplazia suprarenală congenitală rezultată din deficitul de 110-hidroxilază sau deficienţa de 17a-hidroxilază, sindromul excesului aparent de mineralocorticoid rezultat din deficienţa de 110-hidroxisteroid dehidrogenază (110-HSD), rezistenţa primară a glucocorticoidului, rezultat din sindromul mutant de activare a glucocorticoidului. care codifică subunităţile p şi y ale canalului de sodiu epitelial renal.

Etiologie

Tabelul 21-7 enumeră cauzele hiperaldosteronismului.

TABELUL 21—7 Cauzele hiperaldosteronismului.

Aldosteronismul primar

Adenom corticosuprarenal secretor de aldosteron

Hiperplazia bilaterală a zonei glomeruloase

Hipera remediabilă cu glucocorticoizi Idosteronism

A Id oste ron e -s ec reti ngad ren oco rti ca I ca rc i no ma (ra re)

Idiopat

Hiperaldosteronism secundar

Ischemie renală

Stenoza arterei renale

Hipertensiune arterială malignă

Scăderea volumului intravascular

Insuficienţă cardiacă

Utilizarea cronică de diuretice sau laxative

Stări hipoproteinemice (ciroză, sindrom nefrotic)

Tulburări ale risipei de sodiu

Boli cronice de rinichi

Acidoza tubulara renala

Hiperplazia celulelor juxtaglomerulare (sindrom Ba rtter)

Vărsături secrete sau ingestie de diuretice (sindrom pseudo-Ba rtter)

Contraceptive orale

Ren i n- sec reti ngtumo rs {ra re)

Aldosteronismul primar rezultă de obicei dintr-un adenom secretor de aldosteron al cortexului suprarenal (Figura 21-17) sau din hiperplazia bilaterală a zonei sale glomeruloase. Adenoamele sunt uşor identificate prin culoarea lor caracteristică galben-aurie. Cortexul suprarenal adiacent poate fi comprimat. Adenoamele producătoare de aldosteron în exces nu se pot distinge de cele care produc cortizol în exces, cu excepţia faptului că tind să fie mai mici (de obicei <2 cm în diametru). Hiperaldosteronismul primar a fost considerat în mod tradiţional o cauză rară a hipertensiunii arteriale şi nu merită căutat în absenţa hipokaliemiei. Cu toate acestea, dezvoltarea şi aplicarea raportului dintre concentraţia plasmatică de aldosteron şi activitatea reninei plasmatice ca test de screening pentru populaţia de hipertensivi a dus la o creştere marcată a ratei de detecţie, sugerând că aldosteronismul primar este de fapt destul de comun la pacienţii cu hipertensiune arterială; majoritatea au niveluri normale de potasiu seric. Până la 20% dintre pacienţii diagnosticaţi ca având hipertensiune arterială esenţială au aldosteronism primar. Adenoamele producătoare de aldosteron poartă adesea mutaţii în gene care influenţează proprietăţile electrofiziologice ale membranei celulare şi conduc în cele din urmă la niveluri intracelulare crescute de calciu (de exemplu, KCNJ5, ATP2B3, CACNA1D).

FIGURA 21-17 Secţiune transversală a suprarenalei, prezentând un adenom corticosuprarenal la un pacient cu aldosteronism primar. Caracteristicile macroscopice şi microscopice nu permit diferenţierea adenoamelor secretoare de aldosteron şi cortizol în majoritatea cazurilor. (Reprodus, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al, eds.

Patologia concisă, ed. a III-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Hiperplazia suprarenală bilaterală reprezintă 70% din cazurile de aldosteronism primar idiopatic (corelat de nonadenom). Pacienţii afectaţi prezintă hiperplazie bilaterală nonadenomatoasă a zonei glomeruloase. Prelevarea selectivă a venelor suprarenale în căutarea secreţiei laterale de aldosteron este cel mai sigur mijloc de diferenţiere a adenomului sau hiperplaziei producătoare de aldosteron unilateral de

hiperplazia suprarenală bilaterală. Pentru această procedură, ambele vene suprarenale sunt canulate şi se extrage sânge pentru aldosteron şi cortizol (pentru normalizarea producţiei relative de aldosteron). Raportul dintre aldosteron şi cortizol pe partea cu adenom sau hiperplazie va depăşi, de obicei, raportul contralateral de patru ori.

Hiperplazia suprarenală unilaterală este o cauză rară a aldosteronismului primar. Prelevarea selectivă a venelor suprarenale pentru a determina concentraţiile plasmatice de aldosteron poate ajuta la definirea unilateralităţii bolii.

Carcinoamele corticosuprarenale care produc numai aldosteron sunt extrem de rare. Astfel de tumori sunt în general mari.

Au fost descrise trei forme diferite de aldosteronism primar genetic. Toate sunt moştenite într-un mod autosomal dominant.

Aldosteronismul primar de tip 1 este aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi. După cum sa menţionat în Capitolul 11, pacienţii afectaţi au o genă „hibridă" 110-hidroxilază-aldosteron sintază, în care elementele de reglare ale genei 110-hidroxilazei sunt fuzionate cu regiunea de codificare a genei aldosteron sintetazei. Prin urmare, ACTH stimulează activitatea aldosteron sintetazei. Gena hibridă CYP11B1/CYP11B2 apare dintr-o încrucişare inegală între cele două gene CYP11B în timpul meiozei. Gena hibridă poate fi detectată în ADN-ul leucocitelor din sângele periferic. Fenotipul clinic variază de la creşterea uşoară a tensiunii arteriale până la hipertensiune arterială severă cu debut precoce; hipokaliemia este de obicei uşoară. Persoanele afectate au aparent un risc crescut de accident vascular cerebral prematur. Deoarece expresia genei hibride este stimulată de ACTH, conducând la o producţie crescută de aldosteron şi alţi steroizi, hiperaldosteronismul este suprimabil cu glucocorticoizi. Tratamentul cu doze mici de dexametazonă inhibă ACTH. Aldosteronismul primar de tip 2 a fost legat de un locus pe cromozomul 7p22, dar defectul de bază nu a fost elucidat. Aldosteronismul primar de tip 3 este cauzat de mutaţii în KCNJ5, un canal de potasiu de rectificare spre interior, ceea ce duce la o pierdere a specificităţii cationilor.

Hiperaldosteronism secundar

Hiperaldosteronismul secundar este frecvent. Rezultă din producţia excesivă de renină de către aparatul juxtaglomerular al rinichiului. Debitul ridicat de renină apare ca răspuns la (1) ischemie renală (de exemplu, stenoza arterei renale sau hipertensiune arterială malignă); (2) scăderea volumului intravascular (de exemplu, insuficienţă cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic, abuz de laxative sau diuretice); (3) tulburări de pierdere a Na+ (de exemplu, boală renală cronică, acidoză tubulară renală); (4) hiperplazia aparatului juxtaglomerular (sindromul Bartter); sau (5) tumori secretoare de renină. În aceste stări, stimularea zonei glomeruloase de către sistemul renină-angiotensină duce la creşterea producţiei de aldosteron.

Patologic, în hiperaldosteronismul secundar suprarenalele pot apărea extrem de normale, dar microscopic poate exista hiperplazie a zonei glomeruloase.

Fiziopatologia

În aldosteronismul primar, există o creştere primară (autonomă) a producţiei de aldosteron de către ţesutul anormal din zona glomeruloasă (adenom sau hiperplazie). Cu toate acestea, nivelurile circulante de aldosteron sunt încă modulate într-o oarecare măsură de variaţiile secreţiei de ACTH. Excesul cronic de aldosteron are ca rezultat extinderea volumului de lichid extracelular şi a volumului plasmatic. La rândul său, această expansiune este înregistrată de receptorii de întindere ai aparatului juxtaglomerular şi fluxul de Na+ la nivelul maculei dense, ducând la suprimarea producţiei de renine şi a activităţii reninei plasmatice circulante scăzute.

Pacienţii cu hiperaldosteronism secundar produc, de asemenea, cantităţi excesiv de mari de aldosteron, dar, spre deosebire de pacienţii cu hiperaldosteronism primar, activitatea reninei plasmatice nu este suprimată.

Consecinţele clinice ale excesului de mineralocorticoizi

Consecinţele majore ale excesului cronic de aldosteron sunt retenţia de Na+ şi pierderea de K+ şi H+ de către rinichi.

Excesul de aldosteron stimulează iniţial reabsorbţia Na+ de către tubii colectori renali şi distali, determinând extinderea volumului de lichid extracelular şi creşterea tensiunii arteriale. Când expansiunea lichidului extracelular atinge un anumit punct, totuşi, excreţia de Na+ se reia în ciuda acţiunii continue a aldosteronului asupra tubului renal. Acest fenomen de „scăpare" se datorează probabil secreţiei crescute de peptidă natriuretică atrială. Deoarece fenomenul de evadare determină excreţia de sare în exces, pacienţii afectaţi nu sunt edematoşi. O astfel de evadare de la acţiunea aldosteronului nu are loc în tubii distali. Acolo, nivelurile crescute de aldosteron promovează schimbul continuu de Na+ cu K+ şi H+, provocând epuizarea K+ şi alcaloză. Pacienţii afectaţi nu sunt marcat hipernatremici, deoarece apa este reţinută împreună cu Na+.

Excesul cronic de aldosteron produce si o diureza K+ prelungita. Rezervele totale de K+ din corp sunt epuizate, iar hipokaliemia se dezvoltă. Pacienţii se pot plânge de oboseală, pierderea rezistenţei, slăbiciune, nicturie şi lasitate, toate simptomele epuizării K+. Depleţia prelungită de K+ dăunează rinichilor (nefropatie hipokaliemică), provocând rezistenţă la ADH (vasopresină). Pierderea rezultată a capacităţii de concentrare provoacă sete şi poliurie (în special nocturnă).

Când pierderea de K+ este marcată, K+ intracelular este înlocuit cu Na+ şi H+. Mişcarea intracelulară a H+, împreună cu secreţia renală crescută de H+, determină dezvoltarea alcalozei metabolice.

Hipertensiunea arterială – legată de retenţia de Na+ şi expansiunea volumului plasmatic – este o constatare caracteristică. Hipertensiunea arterială poate varia de la limită la severă, dar este de obicei uşoară sau moderată. Hipertensiunea (malignă) accelerată este extrem de rară. Deoarece hipertensiunea este susţinută, totuşi, poate produce retinopatie, leziuni renale sau hipertrofie ventriculară stângă. De exemplu, pacienţii cu aldosteronism primar care rezultă din adenoamele producătoare de aldosteron au grosimea şi masa crescută a peretelui şi au scăzut umplerea diastolică precoce a ventriculului stâng în comparaţie cu pacienţii care au hipertensiune arterială esenţială. Astfel, şansa de a vindeca hipertensiunea arterială cu rezecţia unui adenom suprarenal este mai puţin previzibilă decât probabilitatea de a corecta anomaliile biochimice aferente. Doar 50% dintre pacienţii cu adenoame sunt normotensivi la 5 ani de la adrenalectomie; pacienţii în vârstă în special sunt mai susceptibili de a necesita medicamente antihipertensive postoperatorii. Pacienţii fără antecedente familiale de hipertensiune arterială şi care au necesitat două sau mai puţine agenţi antihipertensivi preoperator au mai multe şanse de a-şi rezolva hipertensiunea după îndepărtarea unei tumori suprarenale.

Inima poate fi uşor mărită ca urmare a extinderii volumului plasmatic şi a hipertrofiei ventriculare stângi. Pacienţii cu depleţie severă de K+ pot dezvolta tocirea funcţiei baroreceptoare, manifestată prin scăderi posturale ale tensiunii arteriale fără tahicardie reflexă, sau chiar aritmii maligne şi moarte subită cardiacă.

Depleţia K+ provoacă un grad minor, dar detectabil de intoleranţă la carbohidraţi (demonstrat printr-un test anormal de toleranţă la glucoză). Acest lucru se poate datora eliberării afectate de insulină pancreatică şi sensibilităţii reduse la insulină legate de hipokaliemie. Scăderea toleranţei la glucoză este corectată după completarea cu K+.

În plus, alcaloza care însoţeşte depleţia severă de K+ poate scădea Ca2+ plasmatic până la punctul în care apare tetania latentă sau deschisă (vezi capitolul 17). Hipokaliemia poate provoca slăbiciune musculară severă, crampe musculare şi atonie intestinală. Ca urmare a hipokaliemiei şi alcalozei, se pot dezvolta parestezii. Un semn Trousseau sau Chvostek pozitiv sugerează alcaloză şi hipocalcemie (vezi capitolul 17).

Rezultatele de laborator în hiperaldosteronism includ hipopotasemia şi alcaloza (vezi Tabelul 21-6). De obicei, K+ seric este sub 3,6 mEq/L (3,6 mmol/L), Na+ seric este normal sau uşor crescut, HCO_3^- seric este crescut şi Cl^- seric este scăzut (alcaloză metabolică hipokaliemică, hipocloremică). Există o cantitate necorespunzător de mare de K+ în urină.

Hematocritul poate fi redus din cauza hemodiluării de către volumul plasmatic expandat. Pacienţii afectaţi pot nu reuşi să concentreze urina şi pot avea teste anormale de toleranţă la glucoză.

Nivelul reninei plasmatice este suprimat în aldosteronismul primar şi crescut în hiperaldosteronismul secundar. Producţia de cortizol suprarenal este de obicei neafectată.

ECG poate prezenta modificări de hipertrofie modestă a ventriculului stâng şi depleţie K+ (o aplatizare a undelor T şi apariţia undelor U).

Diagnosticul hiperaldosteronismului

Aldosteronismul primar

În trecut, diagnosticul de aldosteronism primar a fost de obicei sugerat prin găsirea hipokaliemiei la un pacient netratat cu hipertensiune arterială (adică unul care nu lua diuretice) (vezi Tabelul 21-6). Cu toate acestea, un aport scăzut de Na+, prin diminuarea pierderii renale de K+, poate masca epuizarea totală a K+ din corp. La pacienţii cu funcţie renală normală, încărcarea cu sare alimentară va demasca hipokaliemia ca o manifestare a epuizării totale a K+ a corpului. Astfel, găsirea unui K+ seric scăzut la un pacient hipertensiv cu un aport mare de sare şi care nu primeşte diuretice justifică o evaluare suplimentară pentru hiperaldosteronism. În prezent, cel mai bun test de screening pentru aldosteronismul primar presupune determinarea concentraţiei plasmatice de aldosteron (normal: 1-14 ng/dL) şi a activităţii reninei plasmatice (normal: >1 ng/mL/h) şi calcularea raportului aldosteron-renină plasmatică (normal: <30). Pacienţii cu un raport aldosteron-renină de 30 sau mai mult necesită o evaluare suplimentară. Cu toate acestea, o condiţie prealabilă pentru hiperaldosteronism este un nivel crescut de aldosteron de cel puţin 14 ng/dL.

Evaluarea ulterioară implică măsurarea excreţiei urinare de aldosteron în 24 de ore şi a nivelului de aldosteron în plasmă cu pacientul cu o dietă care conţine mai mult de 120 mEq de Na+ pe zi. La o dietă bogată în sodiu în aldosteronismul primar, excreţia urinară de aldosteron depăşeşte 14 pg/24 h, iar aldosteronul plasmatic în decubit dorsal este de obicei mai mare de 14 ng/dL. Alternativ, pacienţii pot fi provocaţi fie prin infuzarea salină, fie prin fludrocortizon, un mineralocorticoid sintetic. În ambele cazuri, răspunsul fiziologic normal este o scădere a nivelului de aldosteron plasmatic. Pacienţii cu producţie autonomă de aldosteron prezintă niveluri plasmatice de aldosteron crescute sau necorespunzător „normale" (adică, „normale" în ciuda nivelurilor suprimate de renina, care ar trebui să ducă la suprimarea fiziologică a aldosteronului).

CT sau RMN de înaltă rezoluţie a glandelor suprarenale poate ajuta la diferenţierea între adenom suprarenal şi hiperplazia suprarenală bilaterală. Cu toate acestea, standardul de aur pentru diagnosticarea unei cauze unilaterale a aldosteronismului primar este prelevarea bilaterală de probe venoase suprarenale, care este mai sensibilă şi mai specifică decât imagistica.

Hiperaldosteronism secundar

Pacienţii cu hiperaldosteronism secundar datorat hipertensiunii maligne, stenozei arterei renale sau bolii renale cronice excretă, de asemenea, cantităţi mari de aldosteron, dar, spre deosebire de pacienţii cu aldosteronism primar, demonstrează o activitate crescută a reninei plasmatice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele hiperaldosteronismului?

Care sunt simptomele şi semnele prezente ale hiperaldosteronismului?

Cum se pune diagnosticul de hiperaldosteronism?

HIPOALDOSTERONISM: PRODUCŢIE SAU ACŢIUNE DEFICIENTĂ DE MINERALOCORTICOIZI

Deficitul primar de mineralocorticoizi (hipoaldosteronismul) poate rezulta din distrugerea ţesutului adrenocortical, care are ca rezultat invariabil atât deficitul de androgeni, cât şi de glucocorticoizi. Poate fi cauzată şi de defecte ale sintezei suprarenale a aldosteronului sau de stimularea inadecvată a secreţiei de aldosteron (hipoaldosteronism hiporeninemic). Rezistenţa la efectorii din aval ai aldosteronului, cum se observă în pseudohipoaldosteronismul, determină creşterea nivelului de aldosteron, dar scăderea acţiunii aldosteronului.

Hipoaldosteronismul se caracterizează prin pierderi de Na+, cu hiponatremie, hipovolemie şi hipotensiune arterială şi secreţie afectată atât de K+ cât şi de H+ în tubii renali, ducând la hiperkaliemie şi acidoză metabolică. Activitatea reninei este de obicei crescută.

O deficienţă secundară a mineralocorticoizilor endogeni poate apărea atunci când producţia de renină este suprimată sau deficitară. Producţia de renină poate fi suprimată de retenţia de Na+ şi expansiunea volumului rezultată din mineralocorticoizii exogeni (acetat de fludrocortizon) sau substanţe care provoacă efecte asemănătoare mineralocorticoizilor (dulce dulce, carbenoxolonă). Când se întâmplă acest lucru, rezultă hipertensiune arterială, hipokaliemie şi alcaloză metabolică. Când producţia de renină este deficitară şi nu poate stimula producţia de mineralocorticoizi, apar pierderi de Na+, hiperkaliemie şi acidoză metabolică.

Etiologie

Insuficienţa corticosuprarenală acută şi cronică au fost discutate anterior. În hipopituitarismul de lungă durată, poate apărea o oarecare atrofie a zonei glomeruloase, iar creşterea secreţiei de aldosteron produsă în mod normal de intervenţii chirurgicale sau de alt stres este absentă. Hipoaldosteronismul hiporeninemic (acidoza tubulară renală de tip IV) este o afecţiune caracterizată prin hiperkaliemie şi acidoză în asociere cu insuficienţă renală cronică (de obicei uşoară). În mod obişnuit, persoanele afectate sunt bărbaţi în deceniile a cincea până la a şaptea de viaţă care au pielonefrită, diabet zaharat, gută sau sindrom nefrotic. Insuficienţa renală cronică nu este de obicei suficient de severă pentru a explica hiperkaliemia. Nivelurile plasmatice şi urinare de aldosteron şi activitatea reninei plasmatice sunt în mod constant scăzute şi nu răspund la stimularea prin postura verticală, restricţia alimentară Na+ şi administrarea de furosemid. Se crede că sindromul se datorează unei afectări a aparatului juxtaglomerular asociată cu boala renală de bază. Hipoaldosteronismul hiporeninemic a fost, de asemenea, descris temporar la pacienţii critici, cum ar fi cei cu şoc septic.

Două tulburări genetice pot produce simptomele şi semnele

hipoaldosteronism. În hiperplazia suprarenală congenitală, există anomalii enzimatice în biosinteza mineralocorticoizilor (vezi mai jos). Mutațiile genei CYP11B2 pentru 11-hidroxilază provoacă deficit de aldosteron sintetază, un defect izolat al biosintezei aldosteronului. Nivelurile de aldosteron sunt scăzute. În pseudohipoaldosteronism, există rezistență tubulară renală la hormonii mineralocorticoizi. Pacienții afectați manifestă simptome și semne de hipoaldosteronism, dar nivelurile de aldosteron sunt ridicate. Pseudohipoaldosteronismul de tip 1 se datorează frecvent mutațiilor care implică canalul de sodiu epitelial sensibil la amiloride. Sindromul Gordon (pseudohipoaldosteronism tip 2), caracterizat prin hipertensiune arterială, acidemie hipercloremică, hiperkaliemie și funcție renală intactă, se datorează rezistenței la efectele kaliuretice, dar nu de reabsorbție a sodiului, ale aldosteronului. Baza genetică a acestei afecțiuni este încă necunoscută.

Consecințele clinice ale deficitului de mineralocorticoizi

Pacienții supuși adrenalectomiei bilaterale, dacă nu li se administrează terapie de substituție cu mineralocorticoizi, vor dezvolta pierderi urinare profunde de Na+ care duc la hipovolemie, hipotensiune arterială și, în cele din urmă, șoc și moarte. În insuficiența suprarenală, aceste modificări pot fi întârziate prin creșterea aportului alimentar de sare. Cu toate acestea, cantitatea de sare alimentară necesară pentru a le preveni complet este atât de mare încât colapsul și moartea sunt inevitabile, cu excepția cazului în care se inițiază și tratamentul cu mineralocorticoizi cu acetat de fludrocortizon. Secreția atât de K+ cât și de H+ este afectată în tubul renal, rezultând hiperkaliemie și acidoză metabolică.

HIPERPLAZIE SURENALĂ CONGENITĂ

Cortexul suprarenal secretă, de asemenea, steroizi legați de androgeni, în principal androstendionă, dehidroepiandrosteron (DHEA) și sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS). În general, secreția de androgeni suprarenale este paralelă cu cea a cortizolului. ACTH este factorul major care reglează producția de androgeni de către cortexul suprarenal. Androgenii suprarenalii sunt secretați în stare nelegată, dar circulă slab legați de proteinele plasmatice, în principal albumina. Ele sunt metabolizate fie prin degradare și inactivare, fie prin conversie periferică în androgenii mai puternici testosteron și dihidrotestosteron. Metaboliții androgeni sunt conjugați fie ca glucuronide sau sulfați și sunt excretați în urină.

DHEA are atât efecte masculinizante, cât și anabolizante. Cu toate acestea, este mai puțin de o cincime mai puternic decât androgenii produși de testicul. În consecință, are un efect fiziologic foarte mic în condiții normale. La femei, se crede că steroizii androgeni (suprarenalii și ovarieni) sunt necesari pentru menținerea libidoului și a capacității de a atinge orgasmul.

În hiperplazia suprarenală congenitală, secreția excesivă de androgeni suprarenalii rezultă dintr-unul dintre mai multe defecte enzimatice în metabolismul steroizilor. Această tulburare apare la ambele sexe și este cea mai frecventă cauză a organelor genitale ambigue. Este o boală relativ frecventă, care apare la 1 din 5000 până la 1 din 15.000 de nașteri.

Hiperplazia suprarenală congenitală este de fapt un grup de tulburări autosomale recesive, în fiecare dintre ele, din cauza unui defect enzimatic, cea mai mare parte a producţiei de hormoni steroizi de către cortexul suprarenal se trece de la corticosteroizi la androgeni. Hiperplazia suprarenală congenitală este cauzată de mutaţii ale genelor CYP21, CYP11B1, CYP17 şi 3flHSD care codifică enzime steroidogene şi de mutaţii ale genei care codifică proteina de transport intracelular al colesterolului, proteina regulatoare acută steroidogenă (StAR). Fiecare dintre aceste defecte provoacă consecinţe biochimice şi clinice diferite. Denumirea sindromului derivă din faptul că toate defectele biochimice duc la secreţia afectată de cortizol, rezultând o hipersecreţie compensatorie de ACTH şi o hiperplazie a cortexului suprarenal în consecinţă. De departe, cea mai frecventă cauză a hiperplaziei suprarenale congenitale este deficitul de 21p-hidroxilază, urmat de deficitul de 11p-hidroxilază (vezi Figura 21-3). Mai mult de 90% din cazuri se datorează unei deficienţe a enzimei steroid 21P-hidroxilază. Enzima 21P-hidroxilază (citocromul P450c21) este codificată de gena CYP21A2. Au fost raportate peste 50 de mutaţii diferite ale CYP21A2, reprezentând probabil o gamă largă de fenotipuri de hiperplazie suprarenală congenitală. Cele mai frecvente 15 mutaţii, care constituie 90-95% din alele, derivă din recombinarea intergenică a secvenţelor de ADN între gena CYP21A2 şi o pseudogenă învecinată (o genă inactivă care este transcrisă, dar nu este tradusă). Aceste mutaţii intergenice CYP21A2 sunt cauzate de conversia unei porţiuni din secvenţa genei active CYP21A2 într-o secvenţă pseudogenică, rezultând o genă mai puţin activă sau inactivă (conversie genetică).

Alte cazuri de hiperplazie suprarenală congenitală sunt legate de deficitul de steroizi 11p-hidroxilazei (citocrom P450c11). Această formă de hiperplazie suprarenală congenitală este asociată cu aşa-numitele gene hibride de deleţie, din cauza unei încrucişări inegale între CYP11B1 (11P-hidroxilază) şi CYP11B2 (aldosteron sintază). CYP11B1, gena care codifică 11P-hidroxilaza, este exprimată în niveluri ridicate în zona fasciculată şi este reglată de ACTH. CYP11B2, gena care codifică aldosteron sintetaza, este exprimată în zona glomeruloasă şi este reglată în primul rând de sistemul renină-angiotensină.

Activitatea afectată a CYP21A2 sau CYP11B1 determină producerea deficitară atât de cortizol, cât şi de aldosteron. Cortizolul seric scăzut stimulează producţia de ACTH; apare hiperplazia suprarenală şi se acumulează steroizi precursori, în special 17-hidroxiprogesteron. Precursorii acumulaţi nu pot intra pe calea de sinteză a cortizolului şi astfel se revarsă în calea de sinteză a androgenilor, formând androstenedionă şi DHEA/DHEAS. Expunerea prenatală la androgeni în exces are ca rezultat masculinizarea fătului feminin, ducând la genitale ambigue la naştere. Nou-născuţii masculi au organe genitale normale.

În perioada nou-născutului, există două prezentări clasice ale hiperplaziei suprarenale congenitale rezultate din deficienţa clasică de 210-hidroxilază: pierderea de sare şi pierderea de sare (numită şi „virilizare simplă"). Nou-născuţii cu forma de pierdere de sare au deficienţe severe de cortizol şi aldosteron şi, dacă nu sunt diagnosticaţi şi netrataţi, vor dezvolta criză suprarenală potenţial letală şi pierderea de sare la vârsta de 2-3 săptămâni. Cei cu forma simplă de virilizare au o producţie suficientă de cortizol şi aldosteron pentru a

evita atât criza suprarenală, cât şi pierderea de sare şi sunt de obicei diagnosticaţi din cauza virilizării între naştere şi vârsta de 5 ani. Postnatal, ambele sexe prezintă virilizare, reflectând excesul continuu de androgeni. Excesul de androgeni din timpul copilăriei poate produce pubertate pseudoprecoce, accelerarea prematură a creşterii, fuziunea epifizară timpurie şi statura mică a adultului. Variabilitatea fenotipului apare, în funcţie de severitatea deficienţei de 210-hidroxilază.

Diagnosticul hiperplaziei suprarenale neclasice cu deficit de 210-hidroxilază este sugerat prin găsirea unui nivel plasmatic matinal al precursorului cortizolului 17-hidroxiprogesteron mai mare de 200 ng/dL (12,0 nmol/L) (obținut la femei în timpul fazei foliculare) sau mai mult de 10.000 nL/30 de stimulare AC/L30. (vezi Figura 21-3). Diagnosticul defectelor specifice este confirmat prin genotiparea genelor relevante.

După naştere, înlocuirea hormonală pe tot parcursul vieţii cu hidrocortizon (glucocorticoid) şi fludrocortizon (mineralocorticoid) poate asigura pubertate şi fertilitate normale. Terapia antiandrogenică (cu flutamidă) poate permite o reducere a dozei de hidrocortizon, uneori necesară pentru a suprima nivelurile de androgeni.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele hipoaldosteronismului?

Care sunt manifestările clinice ale hipoaldosteronismului?

Care este efectul excesului sau deficienţei de androgeni suprarenali asupra bărbaţilor şi femeilor adulţi, altfel normal (adică, indivizii cu gonade normale)?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 784-86 pentru răspunsuri)

CAZUL 113

O femeie de 35 de ani are hipertensiune arterială de debut recent. Revizuirea sistemelor relevă câteva luni de creştere în greutate şi neregularităţi menstruale. La examinare, este obeză, cu aspect pletoric. Tensiunea arterială este de 165/98 mm Hg. Există striuri violete proeminente peste abdomen şi vânătăi multiple pe ambele picioare inferioare. Medicul pacientului pune un diagnostic de hipercortizolism (sindrom Cushing).

Întrebări

Ce alte caracteristici ale anamnezei şi examenului fizic ar trebui căutate?

Presupunând că diagnosticul de hipercortizolism este corect, care este patogeneza de bază a hipertensiunii arteriale, a creşterii în greutate şi a striurilor cutanate la acest pacient?

Enumeraţi patru cauze ale sindromului Cushing şi discutaţi relaţiile dintre hipotalamus, pituitar şi suprarenal în fiecare. Care este cauza cea mai probabilă la acest pacient?

Cum poate fi stabilit diagnosticul de hipercortizolism la acest pacient?

CAZUL 114

Un bărbat de 56 de ani este supus unei tomografii abdominale pentru evaluarea durerii abdominale. Scanarea este neremarcabilă, cu excepţia descoperirii unei mase de 3 cm în glanda suprarenală dreaptă. Masa este omogenă şi netedă şi are o absorbţie scăzută de raze X la scanarea CT. Pacientul are o examinare normală şi se simte bine altfel.

Întrebări

Ce alte caracteristici ale anamnezei şi examenului fizic ar trebui căutate?

Ce urmărire trebuie urmărită şi de ce?

CAZUL 115

O femeie de 38 de ani se prezintă pentru o urmărire anuală a tiroiditei Hashimoto (autoimune) diagnosticate anterior, pentru care a primit terapie de substituţie tiroidiană (levotiroxină, 0,15 mg/zi). Ea raportează un debut gradual de slăbiciune, letargie şi oboseală uşoară în ultimele 3 luni. Revizuirea sistemelor relevă doar neregularităţi menstruale recente, fără menstruaţie în 2,5 luni. Tensiunea ei arterială este de 90/50 mm Hg (comparativ cu citirile anterioare de 110/75 şi 120/80 mm Hg), iar greutatea ei a scăzut cu 13 kilograme de la ultima ei vizită în urmă cu 11 luni. Pielea ei pare bronzată, dar pacienta neagă expunerea la soare. Medicul care o vede se întreabă dacă acum a dezvoltat insuficienţă suprarenală autoimună (boala Addison).

Întrebări

Ce alte caracteristici ale anamnezei şi examenului fizic ar trebui căutate?

Dacă boala Addison s-a dezvoltat, ce ar trebui să arate electroliţii serici şi de ce?

Cum poate fi stabilit diagnosticul de insuficienţă suprarenală la acest pacient?

Care este patogeneza hipotensiunii, pierderii în greutate şi hiperpigmentării pielii la acest pacient?

CAZUL 116

Un bărbat de 42 de ani se prezintă pentru o evaluare a hipertensiunii arteriale nou diagnosticate. În prezent, nu ia medicamente şi nu oferă plângeri. O revizuire atentă a sistemelor dezvăluie simptome de oboseală, pierdere a rezistenţei şi urinare frecventă, în special noaptea. Examenul fizic este normal cu excepţia unei tensiuni de 168/100 mm Hg. Electroliţii serici sunt raportaţi după cum urmează: sodiu, 152 mEq/L; potasiu, 3,2 mEq/L;

bicarbonat, 32 mEq/L; clorură, 112 mEq/L. Tabloul clinic este în concordanţă cu un diagnostic de aldosteronism primar.

Întrebări

Care este mecanismul prin care aldosteronismul primar cauzează istoricul, examenul fizic şi constatările de laborator la acest pacient?

Ce ar trebui să arate analiza urinei şi măsurarea electroliţilor din urină şi de ce?

Cum poate fi stabilit diagnosticul de aldosteronism primar la acest pacient?

CAZUL 117

Un bărbat în vârstă de 64 de ani cu antecedente lungi de gută şi diabet zaharat de tip 2 vine pentru un control de rutină. Chimia serică este după cum urmează: sodiu, 140 mEq/L; potasiu, 6,3 mEq/L; bicarbonat, 18 mEq/L; BUN, 43 mg/dL; creatinină, 2,9 mg/dL; glucoză, 198 mg/dL. O analiză grafică arată valorile anterioare ale potasiului de 5,3 mEq/L şi 5,7 mEq/L. Pacientul ia în prezent doar colchicină, 0,5 mg pe cale orală o dată pe zi, şi gliburidă, 5

mg pe cale orală de două ori pe zi.

Întrebări

Care este cauza cea mai probabilă a hiperkaliemiei acestui pacient şi care este patogeneza acesteia?

Care sunt alte cauze posibile ale hipoaldosteronismului?

Activitatea reninei plasmatice şi nivelurile de aldosteron sunt trimise la laborator. Ce rezultate ar trebui anticipate?

CAZUL 118

Un nou-născut de sex masculin la termen este testat pentru deficienţa de 21-hidroxilază la naştere şi se observă că are un nivel ridicat de 17-hidroxiprogesteron pe o probă de sânge pe călcâi. Ambii părinţi sunt sănătoşi şi nu există antecedente de probleme hormonale în familie. Bebeluşul pare normal, cu semne vitale normale şi examen fizic. El este adus înapoi pentru o examinare repetată la 2 săptămâni, iar testele de sânge repetate arată un nivel încă ridicat de 17-hidroxiprogesteron. În plus, are acum un sodiu seric de 125 mEq/L, un potasiu de 5,6 mEq/L şi o glucoză de 60 mg/dL. El este suspectat de hiperplazia suprarenală congenitală care pierde sare.

Întrebări

De ce majoritatea nou-născuţilor sunt supuşi unui screening pentru această afecţiune?

Care sunt anomaliile genetice în această afecţiune?

Cum duce această tulburare la genitale ambigue la sugarii de sex feminin?

REFERINȚE

General

Carroll TB și colab. Glucocorticoizi și androgeni suprarenale. În: Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, ed. a 10-a. McGraw-Hill, 2017.

Hammer GD și colab. Carcinomul corticosuprarenal: științe de bază și concepte clinice. Springer, 2010.

Sindromul Cushing

Carroll TB și colab. Sindromul Cushing de cauze non-hipofizare. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2009 august;16(4):308-15. [PMID: 19491665]

Carroll TB și colab. Diagnosticul sindromului Cushing. Rev Endocr Metab Disord. 2010 iunie;11(2):147-53. [PMID: 20821267]

Di Dalmazi G și colab. Hipercortizolismul subclinic: o stare, un sindrom sau o boală? Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M61-71. [PMID: 26282599]

Altfel T și colab. Carcinom suprarenocortical. Endocr Rev. 2014 Apr;35(2):282-326. [PMID: 24423978]

Espiard S și colab. Genetica tumorilor corticosuprarenale. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 iunie;44(2):311-34. [PMID: 26038203]

Lacroix A și colab. sindromul Cushing. Lancet. 29 august 2015;386(9996):913-27. [PMID: 26004339]

Lodish M și colab. O actualizare genetică și moleculară asupra cauzelor corticosuprarenale ale sindromului Cushing. Nat Rev Endocrinol. 2016 mai;12(5):255-62. [PMID: 26965378]

Loriaux DL. Diagnosticul și diagnosticul diferențial al sindromului Cushing. N Engl J Med. 2017 Apr 13;376(15):1451-9. [PMID: 28402781]

Patel J și colab. Sindromul Nelson: o revizuire a manifestărilor clinice, fiziopatologie și strategii de tratament. Focus neurochirurgical. Februarie 2015;38(2):E14. [PMID: 25639316]

Raff H și colab. Sindromul Cushing: de la principii fiziologice la diagnostic și îngrijire clinică. J Physiol. 1 februarie 2015;593(3):493-506. [PMID: 25480800]

Raff H și colab. Baza fiziologică pentru etiologia, diagnosticul și tratamentul tulburărilor suprarenale: sindromul Cushing, insuficiența suprarenală și hiperplazia suprarenală congenitală. Compr Physiol. 2014 Apr;4(2):739- 69. [PMID: 24715566]

Valassi E şi colab. Consecinţele clinice ale sindromului Cushing. Pituitară. 2012 septembrie;15(3):319-29. [PMID: 22527617]

Masa suprarenală inaparentă clinic („Incidentalom”)

Debono M şi colab. Hipercortizolismul subclinic în incidentalomul suprarenal. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2015 iunie;22(3):185-92. [PMID: 25871961]

Fassnacht M şi colab. Managementul incidentaloamelor suprarenale: Ghidul de practică clinică a Societăţii Europene de Endocrinologie în colaborare cu Reţeaua europeană pentru studiul tumorilor suprarenale. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):G1-34. [PMID: 27390021]

Ioachimescu AG et al. Incidentaloamele suprarenale: o boală a tehnologiei moderne care oferă oportunităţi de îngrijire îmbunătăţită a pacientului. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 iunie;44(2):335-54. [PMID: 26038204] Paschou SA şi colab. Sindromul Cushing subclinic la pacienţii cu incidentaloame suprarenale bilaterale comparativ cu cele unilaterale: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Endocrin. Februarie 2016;51(2):225-35. [PMID: 26498946]

Sabet FA şi colab. Raportul de probabilitate al caracteristicilor tomografiei computerizate pentru diagnosticul de malignitate în incidentalomul suprarenal: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Diabet Metab Disorder. 21 apr 2016;15:12. [PMID: 27104171]

Insuficienţă adrenocorticală

Bornstein SR şi colab. Diagnosticul şi tratamentul insuficienţei suprarenale primare: un ghid de practică clinică a Societăţii Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. Februarie 2016;101(2):364-89. [PMID: 26760044]

Crowley RK şi colab. Hipoadrenalismul central. J Clin Endocrinol Metab. 2014 noiembrie;99(11):4027-36. [PMID: 25140404]

Grossman AB. Revizuire clinică: diagnosticul şi managementul hipoadrenalismului central. J Clin Endocrinol Metab. 2010 noiembrie;95(11):4855-63. [PMID: 20719838]

Hannah-Shmouni F şi colab. Cortizolul în evaluarea insuficienţei suprarenale. JAMA. 2 aug 2016;316(5):535-6. [PMID: 27483068]

Ospina NS şi colab. Teste de stimulare cu ACTH pentru diagnosticul insuficienţei suprarenale: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Clin Endocrinol Metab. Februarie 2016;101(2):427-34. [PMID: 26649617]

Puar TH şi colab. Criza suprarenală: încă un eveniment mortal în secolul 21. Am J Med. 2016 Mar;129(3):339.e1- 9. [PMID: 26363354]

Raff H şi colab. Baza fiziologică pentru etiologia, diagnosticul şi tratamentul tulburărilor suprarenale: sindromul Cushing, insuficienţa suprarenală şi hiperplazia suprarenală congenitală. Compr Physiol. 2014 Apr;4(2):739- 69. [PMID: 24715566]

Hiperaldosteronism

Asbach E şi colab. Evoluţii recente în aldosteronismul primar. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2016 iunie;124(6):335-41. [PMID: 27219889]

Douillard C şi colab. Consens SFE/SFHTA/AFCE privind aldosteronismul primar, partea 2: primii paşi de diagnostic. Ann Endocrinol (Paris). 2016 iulie;77(3):192-201. [PMID: 27177498]

Finantator JW. Tulburări genetice în aldosteronismul primar - familial şi somatic. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 ian;165(Pt A):154-7. [PMID: 27013018]

Funder JW şi colab. Managementul aldosteronismului primar: detectarea cazului, diagnosticul şi tratamentul: un ghid de practică clinică a Societăţii Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. 2016 mai;101(5):1889-916. [PMID: 26934393]

Monticone S şi colab. Înţelegerea aldosteronismului primar: impactul secvenţierii de generaţie următoare şi al profilării expresiei. Mol Cell Endocrinol. 2015 5 ianuarie;399:311-20. [PMID: 25240470]

Reznik Y şi colab. Consens SFE/SFHTA/AFCE privind aldosteronismul primar, partea 3: Testare de confirmare. Ann Endocrinol (Paris). 2016 iulie;77(3):202-7. [PMID: 27318644]

Stowasser M şi colab. Aldosteronismul primar: definiţii în schimbare şi concepte noi de fiziologie şi fiziopatologie atât în interiorul cât şi în afara rinichiului. Physiol Rev. 2016 Oct;96(4):1327-84. [PMID: 27535640]

Hipoaldosteronism

Sousa AG şi colab. Hipoaldosteronismul hiporeninemic şi diabetul zaharat: ipoteze de fiziopatologie, aspecte clinice şi implicaţii pentru management. World J Diabet. 2016 Mar 10;7(5):101-11. [PMID: 26981183]

Wilczynski C şi colab. Hipoaldosteronismul selectiv: o revizuire. Endocr Pract. 2015 Aug;21(8):957-65. [PMID: 26121445]

Hiperplazia suprarenală congenitală

Bachelot A şi colab. Managementul bolii endocrine: hiperplazia suprarenală congenitală datorată deficitului de 21-hidroxilază: actualizare privind managementul pacienţilor adulţi şi tratamentul prenatal. Eur J Endocrinol. 2017 Apr;176(4):R167-81. [PMID: 28115464]

Bulsari K şi colab. Perspective clinice în hiperplazia suprarenală congenitală datorată deficitului de 11Ş-hidroxilază. Endocrin. 2017 ian;55(1):19-36. [PMID: 27928728]

Falhammar H şi colab. Diagnosticul biochimic şi genetic al deficitului de 21-hidroxilază. Endocrin. 2015 nov;50(2):306-14. [PMID: 2633683]

Parsa AA şi colab. Deficitul de steroizi 21-hidroxilază în hiperplazia suprarenală congenitală. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 ian;165(Pt A):2-11. [PMID: 27380651]

Raff H şi colab. Baza fiziologică pentru etiologia, diagnosticul şi tratamentul tulburărilor suprarenale: sindromul Cushing, insuficienţa suprarenală şi hiperplazia suprarenală congenitală. Compr Physiol. 2014 Apr;4(2):739- 69. [PMID: 24715566]

Speiser PW. Hiperplazia suprarenală congenitală. F1000Res. 20 aug 2015;4(F100 Faculty Review):601. [PMID: 26339484]

CAPITOL

22

Tulburări ale tractului reproducător feminin

Erika B. Johnston-MacAnanny, MD, Bansari G. Patel, MD şi Robert N. Taylor, MD, PhD

Tulburările sistemului reproducător feminin pot apărea ca urmare a bolii la unul dintre numeroasele organe de reproducere: ovarele, trompele uterine, uterul, colul uterin, vaginul sau sânul. În timpul anilor de reproducere, aceste tulburări se prezintă adesea ca menstruaţie alterată, dureri pelvine sau infertilitate. Cancerele care apar în aceste ţesuturi apar mai des în anii târzii de reproducere sau menopauză. Din păcate, din mai multe motive, ei au adesea rate mari de mortalitate şi o incidenţă mare a metastazelor atunci când sunt diagnosticate. Unele organe sunt situate adânc şi sunt relativ inaccesibile la palpare (ovare). Alţii au puţini nervi senzitivi (ovare, trompe uterine) şi, prin urmare, rămân asimptomatici. În plus, sânii au cantităţi mari de ţesut adipos, ceea ce poate face dificilă depistarea precoce a cancerului de sân. Singura excepţie este colul uterin. Accesul său uşor permite screening-ul prin utilizarea testului Papanicolaou şi a virusului papiloma uman (HPV); acest screening a dus la o reducere dramatică a ratei mortalităţii prin cancer de col uterin.

Tulburările sistemului reproducător feminin pot apărea şi ca urmare a bolii altor organe a căror funcţie afectează organele de reproducere (de exemplu, creier, hipotalamus, hipofizar, tiroida, suprarenale, rinichi, ficat). Prezentarea acestor tulburări este de obicei nedureroasă.

În schimb, tulburările sistemului reproducător pot provoca tulburări în alte ţesuturi. Hormonii ovarieni sunt necesari pentru menţinerea şi sănătatea majorităţii ţesuturilor la femei. Modificările acestor hormoni pot duce la osteoporoză (pierderea masei osoase), atrofie şi inflamaţie a ţesuturilor lipsite de estrogen (de exemplu, vaginită atrofică), aterogeneză şi modificări ale complianţei cardiovasculare şi un risc crescut de apariţie a unor forme de cancer (de exemplu, carcinom endometrial ca o consecinţă a excesului de estrogen şi a progesterului). Disfuncţia sistemului reproducător poate contribui şi la variante unice ale tulburărilor sistemice, precum diabetul gestaţional şi sindromul hipertensiv de preeclampsie-eclampsie, afectând 5% dintre sarcini şi asociat cu un risc ridicat de deces cardiovascular.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se manifestă tulburările sistemului reproducător feminin în timpul anilor de reproducere?

La ce ați putea atribui lipsa reducerii ratei mortalității cauzate de cancerul ovarian, în contrast cu cancerul de col uterin?

Care sunt unele consecințe ale disfuncției sistemului reproducător?

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA NORMALE A tractului reproductiv feminin

ANATOMIE

Organele pelvine reproductive includ vaginul, colul uterin, uterul, trompele uterine și ovarele (Figura 22-1). Cele două ovare conțin mii de foliculi, fiecare cu un ovocit înconjurat de un strat de celule granuloase și celule tecale. Aceste celule de susținere produc steroizi și produse paracrine importanți în maturarea foliculară și coordonarea evenimentelor în reproducere. Trompele uterine, care sunt deschise către spațiul peritoneal, conectează ovarele de uter. Uterul conține o mucoasă internă sensibilă la hormoni, endometrul. În timpul ciclurilor care nu sunt gravide, sângerarea menstruală are loc ca punct culminant lunar al creșterii, diferențierii și descreșterii endometriale, ca răspuns la modificările nivelurilor sanguine de estrogen și progesteron (Figura 22-2). În timpul sarcinii, endometrul produce o mare varietate de produse endocrine și paracrine, care promovează implantarea embrionară (vezi Figura 22-). În jurul endometrului se află stratul muscular neted al uterului, miometrul. Contractiile miometrului duc la crampe menstruale sau expulza fatul la nastere. Colul uterin este învecinat cu uterul și este conducta de trecere a menstruației sau a fătului în vagin, tubul muscular deschizându-se în vulvă.

Endometru

Epiteliu glandular, columnar, cu stromă densă, ambele prezentând o schimbare ciclică marcată a orificiului intern

EndocervrcaJ canal

Epiteliu glandular mucos, care prezintă modificări ciclice minore

FIGURA 22—2 Modificări ale nivelului ovarului, endometrului și hormonilor din sânge în timpul ciclului menstrual. Nivelurile hormonilor anti-mullerian rămân constante în timpul ciclului. (FSH, hormon foliculo-stimulant; LH, hormon luteinizant.) (Redesenat, cu permisiunea, din Chandrasoma P et al. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat inițial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Sânii (Figura 22-3) produc, depozitează și ejectează lapte după caz

stimulare hormonală şi fizică.

FIGURA 22-3 Desen schematic al secvenţei modificărilor care apar în unităţile secretoare alveolare şi sistemul de conducte ale sânului feminin înainte, în timpul şi după sarcină şi alăptare: (1) Înainte de sarcină, glandele sunt inactive, cu canale mici şi doar câteva alveole secretoare mici; (2) la începutul sarcinii, alveolele se dezvoltă şi încep să crească; (3) la mijlocul sarcinii, alveolele şi canalele sunt lărgite cu lumeni dilataţi; (4) la naştere şi în timpul alăptării, alveolele sunt foarte dilatate şi active în producţia de lapte; şi (5) după înţărcare, alveolele şi canalele regresează prin moartea celulelor apoptotice. (Redesenat, cu permisiune, din Mescher AL. Junqueira's Basic Histology, a 14-a ed. McGraw-Hill, 2016.)

DIFERENŢIAREA SEXUALĂ ŞI MATURAREA ŢESUTURILOR DEPENDENTE DE ESTROGENI

Diferenţierea sexuală embrionară

În timpul dezvoltării embrionare, gameţii primordiali îşi au originea în endodermul sacului vitelin, alantois şi intestinul posterior şi migrează spre creasta genitală în săptămâna 5 sau 6 de gestaţie. Odată ajunse la creasta genitală, acestea se înmulţesc şi induc gonade masculine sau feminine în funcţie de identitatea cromozomilor sexuali.

Până în săptămâna 8 de gestaţie, sexul embrionului nu poate fi determinat morfologic; prin urmare, această perioadă este denumită faza indiferentă a dezvoltării sexuale. După acest timp, are loc diferenţierea organelor genitale interne şi externe, determinând sexul fenotipic al individului, care devine complet dezvoltat după pubertate. În timpul embriogenezei, organele genitale interne sunt formate dintr-un sistem dublu de conducte genitale în interiorul crestei urogenitale. Primul care se formează este ductul Wolfian, urmat de ductul mullerian, a cărui dezvoltare depinde de dezvoltarea anterioară a ductului Wolfian. După 8

săptămâni de gestaţie, producţia de hormon anti-mullerian de către celulele Sertoli în testiculele fetale duce la regresia canalelor mulleriene, în timp ce producţia de testosteron de către celulele Leydig duce la persistenţa ductului Wolf şi la dezvoltarea ulterioară a prostatei, epididimului şi veziculelor seminale. În absenţa acestor secreţii, organele interne de reproducere feminine se formează din canalele mulleriene, iar structurile wolfiene degenerează. În mod similar, organele genitale externe masculine se dezvoltă în prezenţa dihidrotestosteronului; în absenţa acestui hormon, structurile embriologice comune dau naştere organelor genitale externe feminine. Expunerea la androgeni poate duce la virilizarea organelor genitale externe ale embrionilor feminini, în timp ce deficienţa de androgeni duce la o dezvoltare defectuoasă a bărbaţilor (Figura 22-4). Spre deosebire de studiul amplu al diferenţierii masculine, se ştie relativ puţin despre dezvoltarea ovariană. De când Jost a descoperit în anii 1940 că îndepărtarea gonadelor embrionare de la iepuri duce la un fenotip feminin (indiferent de constituţia cromozomală), calea feminină a fost mult timp considerată a fi o cale pasivă, sau „implicit", care va fi urmată dacă nu este anulată de cascada reglatoare declanşată de gena SRY de la masculi. Cu toate acestea, cercetările recente sugerează cu tărie că atât căile feminine, cât şi cele masculine suprimă în mod activ programul de dezvoltare opus pentru a asigura o dezvoltare şi o funcţie adecvată a ovarelor sau testiculelor. Studiile la şoareci au arătat că această bătălie a sexelor nu este importantă doar în timpul dezvoltării embrionare, ci continuă şi atunci când la adult s-au format gonade diferenţiate complet funcţionale. Componentele principale ale căii feminine sunt factorul de transcripţie FOXL2, unul dintre cei mai timpurii markeri ai ovarului în curs de dezvoltare, şi calea de semnalizare WNT cu componentele sale activatoare, WNT4 şi R-Spondinl (RSPO1). S-a raportat că mutaţiile nule homozigote ale RSPO1 cauzează tulburarea testiculară a dezvoltării sexuale (DSD) 46,XX, în timp ce dublările mari pe cromozomul 1, care conţin atât WNT4, cât şi RSPO1, pot provoca disgeneza gonadală 46,XY. Pe baza studiilor efectuate la şoarece, s-a sugerat că supraactivarea p-cateninei de către WNT4 şi RSPO1 este capabilă să depăşeşte calea testiculară şi declanşează dezvoltarea ovariană.

FIGURA 22—4 Momentul diferenţierii sexuale umane masculine şi feminine. (Redesenat, cu permisiunea, din Kovacs WJ et al. Textbook of Endocrine Physiology, a 6-a ed. Oxford University Press, 2012. Cu permisiunea Oxford University Press, SUA.)

În timpul dezvoltării feminine, ovarele feminine conţin aproximativ 7 milioane de oogonie până la 24 de săptămâni de gestaţie. Majoritatea acestor celule mor în timpul vieţii intrauterine, lăsând doar aproximativ 1 milion de ovocite primare la naştere. Aceasta scade la aproximativ 400.000 la pubertate. Oogoniile supravieţuitoare sunt oprite la profaza meiozei I. Terminarea primei diviziuni meiotice nu are loc până în momentul ovulaţiei, iar a doua meioză este finalizată cu fertilizarea. Doar aproximativ 400 dintre aceste ovocite se maturizează şi sunt eliberate prin ovulaţie în timpul vieţii unei femei; celelalte suferă atrezie în diferite stadii de dezvoltare.

PUBERTATE

Caracteristicile sexuale secundare se dezvoltă la pubertate, când are loc maturizarea capacităţii pentru funcţia reproductivă a adultului. Modificările care apar la nivelul creierului şi hipotalamusului care iniţiază debutul pubertăţii presupun, în primul rând, stabilirea somnului dependent şi, ulterior, eliberarea cu adevărat pulsatilă a hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) din hipotalamus. Perechea hipotalamică kisspeptin/ligand GPR54/receptor pare a fi mediatorul cheie al debutului pubertăţii.

Creşterea GnRH duce la o creştere şi un model pulsatil al secreţiei de hormon luteinizant (LH) şi apoi de hormon foliculostimulant (FSH), hormoni numiţi în mod colectiv gonadotropine. Înainte de vârsta de aproximativ 10 ani la fete, secreţia de gonadotropină este la niveluri scăzute şi nu prezintă un caracter pulsatil. După această vârstă, începe eliberarea pulsatilă de GnRH şi iniţiază foliculogeneza, ducând la modificări ciclice ale producţiei de estrogen şi progesteron. Aceste modificări permit ţesuturilor dependente de estrogen, cum ar fi sânii şi endometrul, să înceapă maturizarea. Apariţia dezvoltării sânilor este denumită telarche, iar prima perioadă menstruală este denumită menarhă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este diferenţa dintre sexul cromozomial, gonadal şi fenotipic al unui individ?

Aproximativ ce procent din numărul total de ovocite prezente în ovarele unei femele la naştere îşi finalizează maturizarea şi este eliberat la ovulaţie pe parcursul vieţii sale reproductive?

Descrieţi câteva modificări care apar la femeie odată cu debutul pubertăţii.

CICLUL MENSTRUAL

Funcţia reproductivă normală feminină implică interacţiuni coordonate între creier şi ovare sub influenţa altor organe, cum ar fi ficatul (care metabolizează hormonii şi produce globuline care leagă steroizii), suprarenale şi tiroida. Cu această coordonare, schimbările ciclice pe parcursul ciclului menstrual permit organelor de reproducere să îndeplinească funcţii specifice în momente diferite pentru a optimiza şansele de reproducere reuşită. Când aceste mecanisme funcţionează defectuos, rezultatul poate fi infertilitate, sângerare menstruală alterată, amenoree sau chiar cancer.

Ciclul menstrual are trei faze. Faza foliculară durează de obicei 1214 zile şi culminează cu producerea unui ovocit matur. Iniţial, o cohortă de foliculi începe să crească, dar în cele din urmă este selectat un singur folicul dominant, iar restul suferă un proces de degenerare şi moarte apoptotică, numit atrezie (Figura 22-5). Faza foliculară este urmată de ovulaţie, în care foliculul dominant îşi eliberează ovocitul matur pentru a fi transportat prin trompele uterine pentru fertilizare şi implantare ulterioară într-un uter receptiv. A treia fază, luteală, durează, de asemenea, în medie 14 zile şi se caracterizează prin luteinizarea foliculului rupt pentru a produce corpul galben. Fiziologia fiecăreia dintre aceste faze din ciclul menstrual

este cel mai bine înţeleasă luând în considerare diferite compartimente: ţesuturi neuroendocrine, ovariene şi ţintă, în special uterul (Figura 22-6).

Theca externa

FIGURA 22—5 Diagrama ovarului, care arată dezvoltarea secvenţială a unui folicul şi formarea unui corp galben. Un folicul atretic este prezentat în centru, iar structura peretelui foliculului matur este detaliată în dreapta sus. (Redesenat, cu permisiune, din Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Creierul
f

Hipotalamus

4 X

P itu i tar ygo nad otro p es s'

4 ani

Ovarele
I
Tesuturile tinta

Uter Trompe uterine Vagin Sân Ovar Creier

FIGURA 22-6 Axa de feedback neuroendocrină reproductivă feminină. Săgeţile continue indică stimularea; săgeţile întrerupte indică inhibiţia.

Axa neuroendocrină implică creierul, hipotalamusul, hipofiza şi ovarul. Neuronii din hipotalamus sintetizează peptida GnRH, iar secreţia acesteia este modulată de opioidele endogene şi de hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH). GnRH este secretat direct în circulaţia portală a hipofizarului într-un mod pulsatil. Această pulsatilitate este necesară pentru activarea corectă a receptorului său situat pe gonadotropi, care sunt celule situate în hipofiza anterioară. Ca răspuns, gonadotropele secretă polipeptidele FSH şi LH, numite colectiv gonadotropine, care stimulează ovarul să producă estrogen şi inhibină. Inhibina se alimentează pentru a suprima secreţia de FSH, dar nu are efect asupra LH. Estrogenul afectează şi hipofiza prin creşterea numărului de receptori GnRH şi a sensibilităţii sale la stimularea GnRH. Odată cu producţia de estradiol de către ovare, se atinge o concentraţie critică pentru un timp suficient pentru a induce o creştere a LH la mijlocul ciclului şi ovulaţia ulterioară. După această creştere, nivelurile ridicate de progesteron produse de corpul galben suprimă eliberarea de gonadotropină pe durata fazei luteale.

In interiorul ovarului, LH si FSH duc la sinteza si secretia de hormoni steroizi si alte proteine paracrine/autocrine, directionand maturarea unui singur ovocit pentru ovulatie. În

timpul fazei foliculare timpurii, FSH stimulează creşterea unei cohorte de foliculi şi creşte producţia de inhibină şi activină în celulele granuloasei. Activina acţionează în ovar pentru a creşte efectul FSH, crescând activitatea aromatazei şi crescând producţia de receptori FSH şi LH. LH stimulează producţia de androgeni în celulele tecale, care este mărită de inhibină. Androgenii difuzează în celulele granuloasei pentru a fi transformaţi în estrogeni prin reacţia enzimatică de aromatizare. Pe măsură ce faza foliculară progresează, producţia de inhibină intră sub controlul LH, iar cantităţile tot mai mari de inhibină duc la conversia ulterioară a androgenilor pentru a produce nivelurile ridicate de estrogen necesare pentru creşterea LH.

Valoarea LH de la mijlocul ciclului declanşează etapele finale ale maturării ovocitelor şi reluarea meiozei în ovocitul dominant. Modificările prostaglandinelor şi proteazelor permit digestia peretelui folicular ducând la extrudarea ovocitelor şi la ovulaţie. Celulele foliculare rămase după ovulaţie se dezvoltă într-o structură numită corpus galben, care sintetizează şi eliberează cantităţi mari atât de estradiol, cât şi de progesteron. Continuarea secreţiei din corpul galben necesită stimulare cu LH (sau gonadotropină corionică umană [hCG], aşa cum se discută mai jos); în absenţa ei se produce degenerarea.

Compartimentul uterin reacţionează la steroizii produşi din ovare pe tot parcursul ciclului menstrual. În timpul fazei foliculare, endometrul proliferează sub influenţa estrogenului, creând glande drepte cu secreţii subţiri şi proliferare microvasculară. În timpul fazei luteale, nivelurile ridicate de estradiol şi progesteron favorizează maturarea endometrului, care dezvoltă glande sinuoase îngrădite cu secreţii groase şi proteine (vezi Figura 22-2). În plus, endometrul secretă o serie de factori endocrini şi paracrini (Tabelul 22-1). Aceste modificări optimizează mediul pentru implantare. În absenţa sarcinii, corpul galben nu poate susţine nivelurile ridicate de producţie de progesteron, iar vascularizaţia endometrului nu poate fi menţinută. Acest lucru duce la o desfacere a endometrului şi la debutul menstruaţiei, care este marcată de nadir-ul nivelurilor de estradiol şi progesteron, terminând ciclul (vezi Figura 22-2).

TABELUL 22—1 Produse endocrine şi paracrine ale endometrului.

Contracepţia

Pilulele contraceptive sunt un mijloc farmacologic de prevenire a sarcinii prin perturbarea calendarului precis al evenimentelor dirijate de hormoni necesare reproducerii. Formulările actuale includ progestative singure, precum şi combinaţii de estrogeni şi progestative. Majoritatea preparatelor de estrogen şi progestativ blochează creşterea LH la mijlocul ciclului, prevenind astfel ovulaţia. Cu toate acestea, alte acţiuni contraceptive includ efecte asupra ţesuturilor sensibile la estrogen şi progesteron, cum ar fi inducerea modificărilor antifertilităţii în mucusul cervical şi mucoasa endometrului, care sunt nefavorabile transportului spermatozoizilor şi, respectiv, implantării embrionare.

Pentru a atenua efectele secundare neplăcute ale greaţă şi balonare, precum şi efectul secundar periculos al trombozei, dozele de estrogen şi progesteron au fost scăzute de-a lungul anilor. Au fost dezvoltate şi formulări non-orale, inclusiv sisteme intrauterine şi subdermice pe termen lung care furnizează progestative. Un plasture transdermic permite absorbţia estrogenului şi a progestinului fără metabolismul de „primul pasaj" în ficat. Absorbţia transvaginală este disponibilă şi cu un inel moale plasat lunar în vagin. Fiecare dintre aceste formulări oferă o eficacitate contraceptivă egală sau mai bună decât pilulele contraceptive orale.

FIZIOLOGIA SEROIZILOR OVARIENI

La fel ca glanda suprarenală, ovarul este o fabrică de steroizi. Ovarul secretă trei tipuri de steroizi: progesteron, care conţine 21 de atomi de carbon; androgeni, care conţin 19 atomi de carbon; şi estrogeni, care conţin 18 atomi de carbon. Sinteza steroizilor are loc prin conversia din colesterol într-o serie de reacţii biochimice oxidative catalizate de enzime din mitocondrii şi reticulul endoplasmatic (vezi capitolul 21). Etapele de limitare a vitezei în producţia de steroizi implică transportul (StAR) şi scindarea lanţului lateral al colesterolului în mitocondrie de către enzima citocrom P450, familia 11, subfamilia A, polipeptida 1 (CYP11A1) pentru a genera coloana vertebrală de bază a steroizilor, pregnenolon. Acest steroid este modificat în continuare în reticulul endoplasmatic pentru a genera diferiţi hormoni steroizi. Deoarece steroizii sunt sintetizaţi printr-o cascadă de reacţii enzimatice în diferite căi, o blocare într-o singură etapă (de exemplu, rezultată dintr-un defect enzimatic congenital sau inhibarea de către anumite medicamente) poate duce la o lipsă de sinteză a produselor din aval şi o „spillover" de precursori. Astfel de defecte sunt semnul distinctiv al hiperplaziei suprarenale congenitale (discutată şi în capitolul 21).

Mecanismul clasic de acţiune a hormonului steroidian implică difuzia prin membrana plasmatică, legarea steroidului de proteinele receptorului din citoplasmă sau nucleu şi, după asocierea cu cromatina, activarea transcripţiei genelor selectate prin legarea complexului steroizi-receptor la anumite regiuni ale ADN-ului. În acest fel, modelul expresiei genelor este schimbat în diferitele ţesuturi sensibile la steroizi (adică, cele care conţin receptori steroizi). S-a demonstrat de asemenea că receptorii steroizi legaţi de membrană activează cascadele de fosforilare reglate în mod obişnuit de factorii de creştere.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt ţesuturile ţintă primare pentru GnRH? Pentru gon-adotropine? Pentru steroizi ovarieni?

De ce este importantă secreţia pulsatilă de GnRH?

Care sunt unele caracteristici specializate ale acţiunii GnRH?

Care sunt efectele specifice ale gonadotropinelor asupra ovarului?

Cum diferă structura mucoasei uterine în fazele foliculare medii faţă de fazele luteale şi pentru ce evenimente legate de reproducere este optimizată fiecare etapă?

Ce produse sunt produse de o celulă granuloasă din foliculul dominant pe parcursul vieţii sale?

SARCINA

Condiţii preliminare pentru o sarcină reuşită

O serie de modificări trebuie să apară în organele de reproducere şi alte organe pentru a stabili şi finaliza cu succes o sarcină. Fertilizarea necesită ovulaţie cu succes, captarea ovocitului matur de către fimbria trompelor uterine şi transportul zigotului în uter. Deoarece fertilizarea are loc de obicei în ampula, necesită, de asemenea, transportul eficient al spermei viabile în tubul distal.

După implantare, se formează o placentă formată din două straturi epiteliale funcţionale, citotrofoblastul şi sincitiotrofoblastul, precum şi un strat matern adiacent, decidua endometrială, cu miezul mezenchimal subiacent (Figura 22-7). Placenta permite apunerea intimă a circulaţiilor materne şi fetale pentru schimbul de nutrienţi, oxigen şi deşeuri. În plus, placenta secretă o varietate de hormoni importanţi, inclusiv un hormon asemănător LH numit gonadotropină corionică umană (hCG). Spre deosebire de secreţia de LH de către gonadotrofii hipofizei anterioare, secreţia placentară de hCG nu este nici pulsatilă, nici inhibată de nivelurile ridicate de estrogen şi progesteron. hCG menţine corpul galben pentru o perioadă de 8-10 săptămâni până când s-a dezvoltat întreaga capacitate de producere a progesteronului a placentei. În acel moment, nivelurile de hCG scad şi placenta matură produce progesteron din colesterolul matern (Figura 22-8). Alţi factori produşi de placentă includ proteina asemănătoare hormonului de creştere numită somatomamotropină corionică umană (hCS), cunoscută şi ca lactogen placentar uman (hPL) (Tabelul 22-2).

FIGURA 22-7 Anatomia placentară.

FIGURA 22-8 Producţia de hormoni în timpul sarcinii. (FSH, hormon de stimulare a foliculului; hCG, gonadotropină corionică umană; LH, hormon luteinizant.) (Redesenat şi modificat, cu permisiunea, de la Fritz M şi colab. Regulament of the menstrual cycle. În: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins.) 22011.)

TABELUL 22-2 Produse endocrine şi paracrine în sarcină, altele decât steroizii.

ACTH, hormon adrenocorticotrop; GH-P, hormon de creştere (placentar); hCG, gonadotropină corionică umană; hCS, somatomamotropină corionică umană; IGF-1, factor de creştere asemănător insulinei-1; IGFBP-1, proteina 1 care leagă factorul de creştere asemănător insulinei; VEGF, factor de creştere a endoteliului vascular.

Datele de la Cowan 8D et al. Managementul sângerării genitale anormale la fete şi femei. (Concepte actuale.) N Engl J Med. 1991;324:1710.

În cea mai mare parte a sarcinii, fătul furnizează placentei androgeni, care sunt aromatizaţi pentru a produce estrogeni şi secretaţi în circulaţia maternă (Figura 22-9). Aceasta reflectă acţiunea unei zone speciale din cortexul suprarenal fetal implicată în producţia de androgeni. Spre sfârşitul sarcinii, creşterea secreţiei de ACTH de către hipofiza fetală determină suprarenala fetală să producă cortizol în plus faţă de androgen. Această comutare poate juca un rol în declanşarea debutului travaliului prin modularea expresiei receptorilor de progesteron în miometru.

FIGURA 22-9 Cooperarea fetal-placentar-maternă în steroidogeneză. (3Ş-Hidroxisteroid dehidrogenază, hidroxi-A-5-steroid dehidrogenază, 3 Ş- şi steroid A-izomeraza (HSD3Ş); 17a- Hidroxilaza, 17a-hidroxilaza activitate a citocromului P450, familia 17, subfamilia A, polipeptidă 1, lipoproteina CYPDL17A1dens) scăzută; (Reprodus, cu permisiunea, din Fritz M et al. The endocrinology of pregnancy. În: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.)

Pe lângă modificările organelor cu funcţii specifice sarcinii, modificările fiziologice apar în esenţă în fiecare sistem de organe materne. Acestea includ creşterea volumului sanguin (creştet cu mai mult de 40% până la mijlocul celui de-al treilea trimestru), creşterea apei corporale totale (creştere cu 6-8 L) şi creşterea debitului cardiac din cauza creşterii volumului stroke (creştet cu 30%) şi a ritmului cardiac (creştet cu 15%). O creştere uimitoare a ventilaţiei minute

(creştere cu 50% în comparaţie cu starea neînsarcinată) fără nicio modificare a frecvenţei respiratorii se observă ca urmare a creşterii volumului curent (vezi capitolul 9). Se observă, de asemenea, creşteri dramatice ale fluxului sanguin renal şi ale ratei de filtrare glomerulară (creştetă cu 40%). Cele mai multe dintre aceste modificări sunt legate în moduri complexe de efectele hormonilor produşi în timpul sarcinii.

Efectele steroizilor ovarieni în sarcină

Efectele fiziologice ale diverşilor steroizi sexuali în timpul sarcinii sunt incomplet înţelese. Rolurile demonstrate şi propuse ale progesteronului în sarcină includ (1) promovarea implantării; (2) suprimarea răspunsului imun matern la antigenele fetale, prevenind astfel respingerea fătului alogen; (3) complianţă cardiovasculară crescută; (4) furnizarea de substrat pentru fabricarea de glucocorticoizi şi mineralocorticoizi de către suprarenala fetală; (5) menţinerea liniei miometriale prin gestaţie; şi (6) un rol în naştere. Estrogenii contribuie la (1) extinderea volumului; (2) remodelare cardiacă; şi (3) producţia pregătitoare de factori de coagulare, anticipând pierderea de sânge care urmează în mod obişnuit naşterii.

Somatomamotropină corionică umană şi homeostazia combustibilului în sarcină

Un alt exemplu de interacţiuni fetal-placentar-materno este văzut în acţiunile hCS (Figura 22-10). Acest hormon „contrareglator" (adică un hormon ale cărui acţiuni se opun celor ale insulinei) pare să servească drept apărare împotriva hipoglicemiei fetale. Din punct de vedere metabolic, sarcina este o formă de „foamete accelerată" caracterizată prin hipoglicemie de post, deoarece substraturile combustibile produse de mamă sunt consumate de fătul în creştere. HCS produs de placentă ca răspuns la hipoglicemie serveşte la creşterea lipolizei, crescând astfel nivelurile materne de acizi graşi liberi şi, în cele din urmă, nivelurile de glucoză şi cetone din sânge. Acest rol „diabetogen" al hCS este o povară majoră pentru compartimentul matern şi contribuie la tendinţa de apariţie a diabetului zaharat la persoanele susceptibile în timpul sarcinii. În mod normal, glucoza este principala sursă de combustibil pentru făt. Cu toate acestea, în cazul privării de glucoză, cetonele asigură o aprovizionare gata cu combustibil de urgenţă (cum o fac în caz de foame) atât pentru mamă, cât şi, prin placentă, fătului.

FIGURA 22-10 Cooperarea fetal-placentar-maternă în homeostazia combustibilului. (FFA, acid gras liber; hCS, somatomamotropină corionică umană.) (Reprodus, cu permisiunea, de la Fritz M et al. The endocrinology of pregnancy. În: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.)

PUNCTUL DE VERIFICARE

Cum se menţine corpul galben până când placenta sa dezvoltat adecvat?

Care sunt unele posibile roluri ale steroizilor în timpul sarcinii?

De ce este diabetul zaharat nou debut o complicaţie frecventă a sarcinii?

LACTATIA

Structura şi dezvoltarea sânilor

Rudimentele pentru dezvoltarea sânilor se stabilesc în timpul dezvoltării embrionare. În timpul pubertăţii, creşterea nivelului de estrogen stimulează creşterea sânilor ca una dintre o serie de caracteristici sexuale secundare feminine. Creşterea sânilor implică proliferarea şi ramificarea canalelor lactofere, precum şi acumularea de ţesut adipos şi conjunctiv. În sânul matur, fiecare duct lactofer terminal drenează grupuri de unităţi secretoare tubuloalveolare căptuşite de celule epiteliale secretoare de lapte şi este suspendat în ţesutul conjunctiv şi adipos bine populat cu limfocite. Sânul femelei matur constă dintr-un grup de 15-25 de canale lactofere, fiecare ieşind independent la mamelon (vezi Figura 22-3). Atât faza pubertală, cât şi cea gravidă de creştere a sânilor necesită influenţa permisivă a glucocorticoizilor, tiroxinei şi insulinei pentru o dezvoltare completă, iar acţiunile lor sunt potenţate de estrogen şi progesteron.

Iniţierea şi menţinerea sintezei şi secreţiei de lapte

În timpul sarcinii, prolactina, progesteronul şi hCS joacă un rol dominant în stimularea creşterii sânilor şi a capacităţii de producere a laptelui. Lactaţia reală sau eliberarea laptelui este totuşi inhibată de nivelurile ridicate de steroizi placentari prezenţi înainte de naştere. După livrarea placentei, nivelurile de estrogen şi progesteron scad dramatic, eliminând acest bloc. Menţinerea secreţiei de lapte necesită acţiunea integrată a factorilor hipofizari anterioare şi posterioare (Figura 22-11), precum şi interacţiunea dintre mamă şi sugar. Alăptarea stimulează căile neuronale aferente care suprimă nivelurile de dopamină din hipotalamus, menţinând astfel nivelurile ridicate de prolactină necesare pentru sinteza laptelui. În acelaşi timp, fibrele nervoase senzoriale aferente din sân (precum şi alţi stimuli precum plânsul sugarului) stimulează sinteza, transportul şi secreţia de oxitocină din hipofiza posterioară. Oxitocina promovează contracţia celulelor mioepiteliale mamare, declanşând astfel ejecţia laptelui din alveolele epiteliale mamare şi din mamelon.

FIGURA 22-11 Rolul factorilor hipofizari anterioare şi posterioare în sinteza şi secreţia laptelui. (CNS, sistem nervos central; PV, nucleu paraventricular; SO, nucleu supraoptic.) (Redesenat, cu permisiunea, din Rebar RW. The breast and physiology of lactation. În: Creasy RK et al, eds. Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice, 4th ed. Saunders,) 1999.

Spre sfârşitul sarcinii, există o creştere a populaţiei de limfocite în sistemul vascular şi ţesutul conjunctiv al sânului. Aceste limfocite secretă imunoglobulina A (IgA) în fluxul sanguin local, din care este preluată de celulele epiteliale mamare. Prin procesul de transcitoză, IgA traversează celulele epiteliale mamare în secreţia luminală (lapte). Acest mecanism, cuplat cu transportul transplacentar al IgG materne, este responsabil pentru conferirea imunităţii pasive nou-născutului. Cea mai timpurie secreţie a glandelor mamare după naştere, numită colostru, are un conţinut deosebit de ridicat de imunoglobuline.

Nivelul ridicat de prolactină menţinut în timpul alăptării are şi efect contraceptiv, în primul rând prin inhibarea secreţiei pulsatile de GnRH. Mecanismul precis nu este cunoscut, dar poate implica o buclă scurtă de feedback

care prolactina stimulează eliberarea de dopamină, care, la rândul său, creşte eliberarea endogene de opioide şi inhibă secreţia de GnRH. De asemenea, pot exista efecte ale prolactinei direct asupra ovarului care contribuie la anovulaţia lactaţională şi la amenoree. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că efectul contraceptiv al prolactinei este doar moderat şi, prin urmare, de fiabilitate scăzută.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce hormoni sunt implicaţi în dezvoltarea sânilor?

De ce laptele este secretat rar înainte de naştere?

Care este mecanismul probabil al amenoreei lactaţionale?

Menopauza

Menopauza este momentul din viaţa unei femei în care, ca urmare a epuizării rezervei de foliculi ovarieni funcţionali, ciclurile menstruale încetează. Cu zece ani înainte de menopauză, la aproximativ 40 de ani, funcţia de reproducere începe să se diminueze. Aceasta se manifestă ca o frecvenţă scăzută a ovulaţiei şi modificări ale tiparelor menstruale. În acest timp, în situaţia de puţini foliculi rămaşi, se observă creşterea secreţiei de LH şi FSH stimulate de GnRH. Niveluri mai ridicate de estradiol circulă, în special în faza foliculară de la vârsta de 35-48 de ani, iar apoi nivelurile de estradiol scad brusc chiar înainte de menopauză. Această perioadă tranzitorie de diminuare a funcţiei de reproducere care se apropie de menopauză este denumită climacterică.

În timpul tranziţiei climaterice, starea hormonală a femeilor se schimbă de la o stare ciclică cu conţinut ridicat de estrogen la o stare de echilibru, cu un nivel scăzut de estrogen, postmenopauză. Acest lucru duce la simptome vasomotorii, cum ar fi bufeuri („bufeuri”), transpiraţie şi frisoane. Pot fi observate şi simptome psihologice precum iritabilitate, tensiune, anxietate şi depresie. După menopauză pot apărea şi alte schimbări mai graduale. Pe lângă atrofia ţesuturilor dependente de estrogen, cum ar fi epiteliul vaginal, poate apărea o pierdere treptată a densităţii osoase care duce la osteoporoză.

Un grad modest de producţie de androgeni din celulele tecale ale stromei ovariene reziduale continuă chiar şi în absenţa creşterii foliculare. La femeile aflate în postmenopauză, androgenii ovarieni şi suprarenalii continuă să fie aromatizaţi în estrogeni de către enzima aromatază (citocromul P450, CYP19A1) din ţesutul adipos şi foliculii de păr. Semnificaţia perifericăromatizării în raport cu severitatea simptomelor menopauzei variază în funcţie de indivizi.

În literatura medicală, menopauza a fost adesea privită ca o „endocrinopatie”, în special ca o tulburare a deficitului de estrogen. Pentru a trata simptomele vasomotorii şi osteoporoza,

terapia hormonală (HT) a fost adesea prescrisă. Având în vedere interacţiunea estrogenului cu sistemul cardiovascular, se credea că HT are efecte cardiovasculare protectoare şi mai multe studii timpurii au sugerat utilitatea sa în prevenirea primară şi secundară a bolii coronariene. Rezultatele unor studii prospective ample, totuşi, nu au arătat niciun beneficiu în protecţia cardiovasculară cu HT. Studiul clinic randomizat Women's Health Initiative a arătat că riscul crescut de boală tromboembolice şi cancer de sân invaziv asociat cu înlocuirea cu estrogen şi progesteron a depăşit beneficiile mai puţine evenimente de cancer de colon şi fractură de şold. Tratamentul cu terapie de substituţie cu estrogeni fără progesteron la femeile care au suferit histerectomie nu a arătat nicio creştere a cancerului de sân, dar a sugerat o posibilă prevenire a cancerului de sân. Celelalte riscuri şi beneficii au fost similare. Din aceste studii, se recunoaşte că HT nu trebuie utilizat pentru prevenirea cardiovasculară sau iniţiat la femeile cu vârsta peste 60 de ani. Utilizarea pentru ameliorarea simptomatică a simptomelor menopauzei este încă considerată adecvată după consilierea pacientului cu privire la riscurile şi beneficiile globale ale tratamentului.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt simptomele menopauzei?

Care este sursa principală de estrogen găsită în sângele femeilor aflate în postmenopauză care nu sunt supuse terapiei de substituţie cu estrogeni?

Comparaţi nivelurile de LH şi FSH înainte de pubertate, în timpul anilor reproductivi şi după menopauză.

PREZENTARE GENERALĂ A TULBURĂRILOR CATULUI REPRODUCTIV FEMININ

Multe tulburări de reproducere feminine pot fi urmărite la un anumit nivel al axei de feedback neuroendocrin şi, prin urmare, pot fi clasificate ca rezultând din disfuncţia centrală (hipofizară, hipotalamus sau alţi centri cerebrali care influenţează hipotalamusul), ovarian sau organ terminal (ţesut ţintă, de exemplu, uter).

TULBURĂRI ALE FUNCŢIEI HIPOTALAMICO-HIPOFIZARE CENTRALE

Orice modificare a ratei sau amplitudinii exacte a secreţiei de GnRH de către hipotalamus poate avea ca rezultat modificarea reacţiei hipofizare (de exemplu, reglarea în jos a receptorilor GnRH, secreţia alterată de gonadotropină). Această funcţie hipofizară alterată, la rândul său, are ca rezultat o dereglare a funcţiei ovariene (de exemplu, steroidogeneză inadecvată cu sau fără anovulaţie) şi un răspuns alterat al ţesutului ţintă (de exemplu, atrofie endometrială şi anomalii menstruale). Multe intrări centrale (de exemplu, stresul psihic) şi periferice (de exemplu, conţinutul de grăsime corporală) care afectează eliberarea pulsatilă de GnRH sunt integrate în hipotalamus. Astfel, eliberarea alterată de GnRH din hipotalamus este o cauză frecventă a amenoreei (de exemplu, la femeile tinere atletice).

TULBURĂRI ALE OVARULUI

Funcţia ovariană adecvată implică receptivitatea la gonadotropine, viabilitatea intrinsecă a foliculilor şi o serie de interacţiuni paracrine în interiorul şi între foliculii individuali. Sindromul ovarului polichistic (PCOS) este un exemplu de disfuncţie ovariană rezultată dintr-un ciclu de auto-perpetuare al relaţiilor de feedback modificate (vezi discuţia ulterioară). PCOS se manifestă prin anovulaţie, hirsutism, infertilitate, dislipidemie şi fie sângerări uterine anormale, fie amenoree.

TULBURĂRI ALE UTERULUI, TUBLE UTERINE ŞI VAGINEI

Deoarece sângerarea menstruală normală este cel mai direct o funcţie a stării de creştere a endometrului uterin, tulburările uterului, inclusiv disfuncţia hormonală, mioamele (fibroame, tumori benigne ale miometrului subiacent) și cancerul endometrului însuși, prezintă adesea sângerare vaginală anormală.

Infecţiile pelvine pot produce aderenţe şi cicatrici ale endometrului sau trompelor uterine care pot duce la infertilitate. Prezentarea iniţială include de obicei dureri abdominale şi pelvine (cervicale şi anexale). De obicei, febra este prezentă şi cu o creştere concomitentă a numărului de globule albe şi o cultură endocervicală pozitivă. Agenţii infecţioşi obişnuiţi includ gonoreea, bacteriile anaerobe şi Chlamydia. De obicei sunt implicate mai multe organisme, iar simptomele pot fi minime sau absente la jumătate dintre femeile infectate. Programele de screening agresive şi terapia cu antibiotice prompte sunt importante în tratarea acestor infecţii pentru a limita deteriorarea permanentă a structurilor reproductive sensibile. Infecţiile pelvine se pot dezvolta în abcese tubo-ovariene care necesită drenaj chirurgical.

TULBURĂRI ALE SARCINII

Evenimentele normale ale sarcinii pot pregăti terenul pentru o gamă largă de tulburări localizate şi sistemice. Anomaliile în procesul de implantare, de exemplu, par să predispună la avort spontan recurent şi la preeclampsie eclampsie (vezi mai târziu). În plus, o predispoziţie genetică la boală, care altfel ar putea rămâne latentă timp de zeci de ani, se poate manifesta mai întâi – adesea tranzitoriu – în timpul sarcinii.

Un bun exemplu al acestuia din urmă este predispoziţia genetică la dezvoltarea diabetului zaharat. După cum sa discutat, sarcina este o stare de contrareglare, cu o creştere a mai multor hormoni de creştere a glicemiei, în special hCS. Din cauza caracteristicilor rezistente la insulină ale sarcinii, controlul glicemiei la diabeticii care rămân însărcinate este mai dificil. Pacienţii nediabetici pot dezvolta diabet zaharat tranzitoriu în timpul sarcinii (diabet zaharat gestaţional). Diabetul zaharat gestaţional este frecvent şi apare în 2-5% din toate sarcinile din Statele Unite. Mulţi dintre aceşti indivizi manifestă diabet zaharat de tip 2 mai târziu în viaţă.

Controlul slab al glicemiei în timpul sarcinii are efecte asupra mamei, cursului sarcinii şi fătului. Retinopatia şi nefropatia maternă pot apărea în timpul sarcinii, deşi severitatea pe termen lung a bolii mamei nu este probabil modificată de sarcină. Există o incidenţă mai mare a complicaţiilor diabetului acut în timpul sarcinii, inclusiv cetoacidoză, hipoglicemie şi

infecţii. Pacienţii cu diabet zaharat gestaţional şi pregestaţional prezintă un risc mai mare de preeclampsie-eclampsie. Controlul slab al glicemiei creşte, de asemenea, rata şi riscul de operaţie cezariană cu morbiditatea asociată anestezice şi chirurgicală.

Efectele controlului slab al glucozei asupra fătului sunt şi mai profunde. Decesele fetale inexplicabile, avorturile spontane şi anomaliile congenitale sunt crescute. Modul în care diabetul gestaţional creşte riscul de anomalii congenitale nu este bine înţeles. Unele studii au implicat alterarea metabolismului mioinozitolului şi prostaglandinelor. Alte studii au demonstrat efectele embriopatice ale radicalilor liberi de oxigen generaţi la niveluri ridicate în sarcinile cu diabet.

Macrosomia fetală (dimensiunea mare a corpului) este adesea rezultatul diabetului gestaţional. Nivelurile ridicate ale glicemiei materne declanşează creşterea secreţiei fetale de insulină, rezultând un făt mai mare. Pe măsură ce fătul devine mai mare, creşte riscul de disproporţie fetopelvină, ceea ce contribuie la naşterile vaginale traumatice şi la o frecvenţă crescută a operaţiei cezariane. De asemenea, pot apărea hipoglicemie neonatală, hipocalcemie, policitemie şi hiperbilirubinemie.

Nivelurile ridicate de steroizi şi alte produse în starea de gravidă pot duce la o serie de alte complicaţii medicale grave. Sarcina este asociată în mod paradoxal atât cu hemoragie, cât şi cu tromboză (Tabelul 22-3). Ambele sunt legate de funcţiile speciale ale placentei şi de adaptările acesteia în cursul evoluţiei mamiferelor.

TABELUL 22—3 Factori care predispun la tromboză în timpul sarcinii.

Separarea placentei de peretele uterului la naştere reprezintă o ameninţare de hemoragie masivă, care pune viaţa în pericol, având în vedere apoziţia intima a placentei şi aportul de sânge matern, din care 10% este canalizat în uter la termen. Ca o adaptare la acest risc, sarcina este o stare hipercoagulabilă stabilită parţial prin stimularea estrogenică a proteinelor de coagulare hepatică. Fiziologic, această tendinţă crescută spre coagulare şi scăderea activităţii sistemului fibrinolitic poate servi la controlul hemoragiei postpartum. Din punct de vedere patologic, aceşti factori prezintă un risc de tromboză inadecvată. S-a calculat că riscul de tromboflebită este crescut de aproape 50 de ori în prima lună postpartum, comparativ cu starea neînsarcinată. Când apare tromboza, terapia este complicată de riscurile teratogene asociate cu warfarina. Prin urmare, pacientelor însărcinate cu tromboză li se administrează terapie subcutanată cu heparină.

Avort spontan, sarcină ectopică şi tulburări placentare

Cel puţin 15% din toate sarcinile se termină prin avort spontan ca urmare a unor factori genetici sau de mediu înainte de perioada în care este posibilă viaţa extrauterină (aproximativ 24 de săptămâni de gestaţie şi 750 g greutate corporală). Avortul inevitabil se

prezintă cu sângerare abundentă, durere şi dilatarea orificiului intern. Ameninţarea de avort este luată în considerare atunci când apare sângerare uterină nedureroasă cu un col uterin închis, neşters.

Pentru pacienţii care prezintă sângerare vaginală şi durere în primul trimestru, avortul spontan trebuie să fie diferenţiat de sarcina molară şi ectopică. Sarcina ectopică rezultă de obicei din implantarea blastocistului în căptuşeala tubului, mai degrabă decât în endometru. Trompele uterine deteriorate sau cicatrice, din cauza unor infecţii pelvine anterioare sau endometrioză, împiedică tranzitul zigotului, ducând la o predispoziţie pentru sarcini ectopice. În această locaţie, embrionul nu este viabil, iar creşterea sa are ca rezultat ruptură şi hemoragie potenţial care pune viaţa în pericol, cu excepţia cazului în care este eliminat chirurgical sau medical. Diagnosticul se face prin eşecul sericului p-hCG de a creşte în mod corespunzător în primele câteva săptămâni de sarcină şi prin eşecul localizării unei sarcini intrauterine prin ultrasonografie.

Sângerarea din trimestrul al treilea este de obicei asociată cu placenta previa (obstrucţia placentară a întregului orificiu cervical intern sau parţial) sau cu desprinderea placentară (separarea prematură a placentei implantate în mod normal). Femeile care au avut mai multe sarcini anterioare, şi în special cele care au avut mai multe naşteri prin cezariană, au un risc crescut de placenta previa, care se crede că se datorează formării de ţesut cicatricial din implantările anterioare. Hipertensiunea arterială, fumatul şi sarcinile multiple cresc riscul de hemoragie în placa deciduală şi desprinderea ulterioară a placentei. Hemoragia poate fi masivă şi pune viaţa în pericol.

BOLI TROFOBLASTICE

Sarcinile molare complete sunt creşteri anormale rezultate din proliferarea trofoblastică. Rareori, coexistă cu un făt (aluniţă parţială). Prevalenţa în Statele Unite este de aproximativ 1 la 1500 de sarcini, dar în anumite zone din Asia, este de aproximativ 1 la 125 de sarcini. Ţesutul alunitelor complete are un potenţial malign mai mare şi este pur de origine paternă, în timp ce cel al aluniţelor parţiale este de obicei benign şi conţine de obicei un set suplimentar de cromozomi paterni (triploidie). Majoritatea aluniţelor prezintă sângerare vaginală şi sunt diagnosticate în timpul unei evaluări a ameninţării de avort prin (1) lipsa unui făt; şi (2) prezenţa ţesutului trofoblastic hidropic la imagistica cu ultrasunete. Greaţa de sarcină deosebit de severă, un uter mai mare decât era de aşteptat pentru vârsta gestaţională şi un nivel extrem de ridicat de hCG sunt sugestive, dar nu diagnostice, pentru sarcina molară.

Complicaţiile aluniţei hidatiforme includ riscuri mari de (1) coriocarcinom, un neoplasm trofoblastic malign cu potenţial mare de metastază, în special la plămân şi creier; (2) hipertiroidism cu risc suplimentar de furtună tiroidiană în timpul inducerii anesteziei; şi (3) hemoragie severă sau embolie pulmonară a ţesutului trofoblastic în timpul chiuretajului de aspiraţie pentru îndepărtarea produşilor molare. Nivelurile extrem de ridicate de hCG care apar cu sarcina molară şi coriocarcinomul pot duce la o activare încrucişată a receptorului

hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) şi declanşează hipertiroidismul la unii pacienţi. Aproximativ 5% dintre femeile cu aluniţă hidatiformă dezvoltă ulterior coriocarcinom. Serul p-hCG poate fi utilizat ca test sensibil pentru a detecta prezenţa continuă a ţesutului malign. Sensibilitatea deosebită a coriocarcinomului la chimioterapie a făcut din acesta o afecţiune malignă uşor vindecabilă dacă este detectată devreme.

TULBURĂRI ALE SÂNULUI

Tulburările intrinseci ale sânului sunt fie maligne (cancer de sân), fie benigne (de exemplu, boala fibrochistică). Boala de sân poate apărea şi ca urmare a efectelor altor tulburări sau a terapiei medicamentoase (de exemplu, galactorea). Sânul, ca şi alte ţesuturi ţintă pentru estrogen şi progesteron, prezintă modificări ciclice pe parcursul ciclului menstrual. Dezechilibrele subtile ale nivelurilor relative de estrogen şi progesteron pot fi cauza bolii benigne ale sânilor. Acest termen se referă la anomalii care variază de la sensibilitatea normală a sânilor premenstruală ameliorată cu menstruaţia la o extremă până la aşa-numita boală fibrochistică la cealaltă. În boala fibrochistică, fibroza şi chisturile mamare sunt asociate cu hiperplazia epitelială mamară. Adevărata boală fibrochistică cu hiperplazie a celulelor epiteliale este un factor de risc pentru cancerul de sân, în acelaşi mod în care hiperplazia endometrială rezultată din acţiunea neopusă a estrogenului este un factor de risc pentru cancerul endometrial.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cauzele principale ale tulburărilor menstruale?

De ce aţi putea bănui că unii pacienţi cu corio-carcinom vor dezvolta hipertiroidism?

Sunt modificările fibrochistice un factor de risc pentru cancerul de sân?

TULBURĂRI DE DEZVOLTARE SEXUALĂ (FOSTA PSEUDOHERMAFRODITISM)

În anumite circumstanţe, în timpul embriogenezei pot apărea aberaţii care modifică cursul normal al evenimentelor în dezvoltarea sexuală cromozomială, gonadală sau fenotipică. Un exemplu de astfel de aberaţie în sexul cromozomial este sindromul Turner (45,X). Persoanele cu sindrom Turner sunt femei fenotipice cu amenoree primară, lipsă de caracteristici sexuale secundare, statură mică, gât palmat, piept scut şi gonade cu dungi bilaterale.

Un exemplu de sex gonadal alterat este sindromul disgenezei gonadale pure. Indivizii afectaţi au gonade cu dungi bilaterale şi un fenotip feminin imatur, dar spre deosebire de cei cu sindrom Turner, aceştia sunt de înălţime normală, nu au defecte somatice asociate şi au un cariotip feminin normal.

Tulburările sexului fenotipic includ tulburări care rezultă din expunerea embrionilor feminini la androgeni materni sau exogeni excesivi (de exemplu, hiperplazia suprarenală congenitală) (vezi capitolul 21) în timpul diferenţierii sexuale sau din defecte în sinteza

androgenilor sau sensibilitatea țesuturilor la embrion (de exemplu, insensibilitatea la androgeni).

FIZIOLOGIA FEMINEI SELECTATE

TULBURĂRI DE tractul reproductiv

TULBURĂRI MENSTRUALE

Tulburările ciclului menstrual includ (1) amenoreea (lipsa sângerării menstruale), care poate fi considerată primară (adică, eșecul menstruației de a începe până la vârsta de 16 ani) sau secundară (adică, lipsa perioadelor menstruale timp de 6 luni la o femeie care a avut menstruație anterior); (2) dismenoree (durere și alte simptome care însoțesc menstruația); sau (3) sângerare menstruală abundentă (cunoscută anterior ca menoragie) sau sângerare intermenstruală (cunoscută anterior ca metroragie).

Etiologie

amenoree

Cauza amenoreei poate fi urmărită la una dintre cele patru categorii mari de afecțiuni (Tabelul 22-4):

TABELUL 22—4 Cauzele amenoreei.

FSH, hormon foliculo-stimulant; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; hCG, gonadotropină corionică umană; HRT, terapie de substituție hormonală; PRL prolactină; TSH, hormon de stimulare a tiroidei.

Procese fiziologice normale, cum ar fi sarcina și menopauza.

Tulburări ale uterului sau ale fluxului menstrual, cum ar fi distrugerea endometrului după chiuretaj, cuplată cu infecția în uter (sindromul Asherman).

Tulburări ale ovarului, cum ar fi insuficiența gonadală care rezultă dintr-o serie de anomalii cromozomiale, de dezvoltare și structurale; tulburări autoimune; pierderea prematură a foliculilor; și sindroame prost înțelese în care ovarele cu foliculi sunt rezistente la stimularea gonadotropinei.

Tulburări ale hipotalamusului sau hipofizarului care au ca rezultat fie o secreție de GnRH, fie o dereglare și, în consecință, secreție insuficientă de gonadotropină pentru a menține producția de steroizi ovarieni. Cauzele disfuncției hipotalamice și pituitare includ tumorile secretoare de prolactină, hipotiroidismul, stresul excesiv și exercițiile fizice și pierderea în greutate.

În cadrul acestor categorii, amenoreea poate avea cauze specifice foarte diverse.

Dismenoree

Dismenoreea este durere, de obicei crampe în caracter şi inlocaţie abdominală inferioară, care apare în zilele chiar înainte şi în timpul fluxului menstrual. Dismenoreea poate apărea ca afecţiune primară în absenţa unei boli pelvine identificabile sau poate fi secundară unei boli pelvine subiacente, cum ar fi endometrioza sau leiomioamele (Tabelul 22-5).

TABELUL 22—5 Categoriile de dismenoree.

Sângerare uterină anormală

Sângerarea uterină este anormală dacă apare (1) înainte de pubertate; (2) în timpul menstruaţiei obişnuite, dar are o durată mai lungă decât de obicei; (3) în timpul menstruaţiei obişnuite, dar este mai grea decât de obicei; (4) între perioadele menstruale; sau (5) după menopauză în absenţa terapiei de substituţie hormonală farmacologică. Tabelul 22-6 enumeră categoriile de sângerare uterină anormală şi unele cauze specifice.

TABELUL 22—6 Cauze ale sângerării vaginale sau uterine anormale.

Copilărie

Adolescenţi şi adulţi

Patologie şi patogeneză

amenoree

Patogenia amenoreei depinde de nivelul axei reproductive neuroendocrine din care decurge tulburarea şi dacă se datorează unei probleme structurale sau unei probleme funcţionale de control hormonal. La o pacientă cu menstruaţie anterioară care prezintă amenoree, este important să excludeţi mai întâi sarcina şi apoi să evaluaţi funcţia tiroidei (nivelul seric de TSH) şi hipofizar (nivelul prolactinei serice) înainte de a aborda tratamentul amenoreei.

Tulburări uterine - Deteriorarea celulelor stem subiacente din care proliferează endometrul poate duce la amenoree. În cele mai multe cazuri, acest lucru apare în situaţia endometritei după chiuretaj (răzuire a endometrului), fie pentru sângerare postpartum, fie pentru sângerare uterină anormală şi eşecul ulterioar al endometrului de a se regenera. Ecografia dezvăluie de obicei o căptuşeală subţire (<5 mm).

Pentru a stabili un endometru funcţional, unui pacient amenoreic i se administrează fie progesteron singur, fie combinaţia secvenţială de estrogen şi progesteron. Sângerarea vaginală reînnoită după încetarea terapiei hormonale sugerează că endometrul este intact. Acest răspuns indică, de asemenea, că cauza amenoreei se află în altă parte (adică, se datorează unui defect endocrin care provoacă o lipsă sau o insuficienţă a stimulării ciclice cu estrogen şi progesteron).

Insuficienţă ovariană - Amenoreea rezultată din insuficienţa ovariană poate fi fie primară, fie secundară disfuncţiei superioare a axei reproductive neuroendocrine. Insuficienţa ovariană primară (sau prematură) apare cu o pierdere prematură a foliculilor. Acest lucru poate rezulta din tulburări genetice, tulburări autoimune (ooforită limfocitară), probleme metabolice (galactozemie) sau insulte exogene, cum ar fi chimioterapia, toxinele sau radiaţiile. Insuficienţa ovariană secundară este cauzată de lipsa stimulării gonadotropine a ovarelor altfel normale, ceea ce duce la incapacitatea de a produce estrogenul şi progesteronul necesar pentru ciclurile menstruale.

o. Insuficienţa ovariană primară - Insuficienţa ovariană primară apare atunci când atrezia foliculului este accelerată la un ovar al unei femei de vârstă reproductivă. Se prezintă cu simptome şi semne de menopauză rezultate din deficienţa de estrogen la pacienţii sub 40 de ani. Nivelurile serice de LH şi FSH sunt crescute. Există o lipsă de producţie de estrogen şi o absenţă a foliculilor viabili. În unele cazuri, insuficienţa ovariană primară este doar o manifestare a sindromului de insuficienţă poliglandular autoimună în care autoanticorpii distrug un număr de ţesuturi endocrine. Aceşti pacienţi pot avea, de asemenea, diabet zaharat asociat, hipotiroidism sau insuficienţă suprarenală, aşa cum sa discutat în altă parte (vezi capitolele 18, 20 şi 21).

Cauzele genetice ale insuficienţei ovariene primare includ anomalii ale genei FMR1. O expansiune a repetărilor trinucleotidelor CGG între 55 şi 200 de copii este definită ca premutaţia X fragilă şi este asociată cu o depleţie prematură a funcţiei ovariene (vezi capitolul 2); sindromul Turner (o absenţă sau o anomalie a unui cromozom X [adică, 45,X]); sau mozaicismul Turner (adică linii celulare multiple cu compoziţie cromozomală sexuală variată). Aproximativ 40% dintre pacienţii care par să aibă sindromul Turner se dovedesc a fi mozaic. Prezenţa oricărui cromozom Y în cariotipul acestor indivizi prezintă un risc ridicat pentru tumori ale celulelor germinale gonadale şi este o indicaţie pentru gonadectomie. Astfel, un cariotip trebuie efectuat pe orice individ amenoreic mai mic de 30 de ani cu niveluri serice ridicate de FSH şi LH.

b. Anovulaţia cronică - Alţi pacienţi au un număr adecvat de foliculi, dar aceştia nu se maturizează şi nu ovulează. Această afecţiune este cunoscută sub denumirea de anovulaţie cronică şi se manifestă ca amenoree cu sângerare intermitentă (cauzată de creşterea excesivă necoordonată a endometrului ca răspuns la stimularea doar de estrogen). Lăsat netratat, nivelul ridicat de estrogen pune individul la un risc crescut de carcinom endometrial. Printre cauzele anovulaţiei cronice se numără disfuncţia tiroidiană (Tabelul 22-7). Atât hipertiroidismul, cât şi hipotiroidismul pot modifica funcţia ovariană şi

metabolismul androgenilor şi estrogenilor, rezultând o varietate de tulburări menstruale. O altă cauză a anovulaţiei cronice este hiperprolactinemia. S-a propus că hiperprolactinemia progresiv mai severă se prezintă mai întâi ca o fază luteală inadecvată cu avort recurent, apoi ca anovulaţie cu sângerare intermitentă şi în final ca amenoree. Tabelul 22-8 rezumă consecinţele clinice ale anovulaţiei cronice.

TABELUL 22—7 Cauzele şi mecanismele anovulaţiei cronice.

TABELUL 22—8 Consecinţele clinice ale anovulaţiei cronice în sindromul ovarului polichistic.

Infertilitate

Disfuncţie menstruală (fie amenoree, fie sângerare uterină anormală)

Hirsutism şi acnee (starea de exces de androgeni)

Am crescut riscul de cancer endometrial

Risc posibil crescut de cancer mamar

Risc crescut de hiperlipidemie

Risc crescut de diabet zaharat (rezistenţă la insulină şi

hiperinsulinemie)

c. Tulburări de feedback hormonal – PCOS afectează 2-5% dintre femeile de vârstă reproductivă şi prezintă amenoree şi hirsutism (Tabelul 22-9). Pacienţii sunt adesea obezi cu hiperinsulinemie, rezistenţă la insulină şi dislipidemie. În plus, au androgeni plasmatici crescuti, împreună cu estrogeni plasmatici crescuti, care sunt predominant estronă derivată din aromatizarea periferică a androgenilor suprarenali din celula granulosa de către enzima aromatază (citocromul P450, CYP19A1).

TABELUL 22—9 Manifestări ale sindromului ovarului polichistic.1

„Cifrele reprezintă procentul de pacienţi cu sindrom care manifestă fiecare simptom sau semn.

Modificat, cu permisiunea, de la Eaulieu EE et al, eds. Hormoni: Din Molecule sau Boală. Chapman & Hait, 1990.

Se crede că hiperinsulinemia este un factor etiologic cheie. Insulina are ca rezultat scăderea sintezei hepatice a globulinei de legare a hormonilor steroizi (SHBG) şi a proteinei de legare a factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGFBP-1) (Figura 22-12). Nivelurile scăzute de proteine de legare au ca rezultat o creştere a androgenilor liberi, estrogenilor şi IGF-1. IGF-1 şi nivelurile ridicate de insulină stimulează receptorul IGF-1, ducând la creşterea

producţiei de androgeni tecali ca răspuns la LH, contribuind la starea hiperandrogenemică. Nivelurile ridicate de androgeni împiedică dezvoltarea foliculilor şi perturbă relaţiile de feedback care în mod normal au ca rezultat selecţia unui folicul dominant pentru ovulaţie (vezi Figura 22-12). Anovulaţia rezultată este asociată cu amenoree şi hiperplazie endometrială indusă de estrogeni, cu sângerare interpusă. Nivelurile crescute de estrogen sunt, de asemenea, implicate în dezvoltarea cancerului endometrial. Astfel, evenimentele care au loc în creier, ovar şi sânge ale acestor pacienţi lucrează împreună pentru a constitui un cerc vicios care menţine relaţiile de feedback aberante.

FIGURA 22—12 Patogenia diferitelor manifestări clinice ale sindromului ovarului polichistic. (FSH, hormon de stimulare a foliculului; IGF, factor de creştere asemănător insulinei; IGFBP-1, proteina de legare a factorului de creştere asemănător insulinei-1; LH, hormon luteinizant; SHBG, globulină de legare a hormonilor steroizi.) 1988. Copyright © Elsevier.)

Nivelurile ridicate de androgeni din sânge sunt responsabile pentru hirsutism. Pacienţii cu androgeni crescuti din cauze total diferite (de exemplu, boala Cushing, hiperplazia suprarenală congenitală) prezintă, de asemenea, amenoree asociată cu ovare polichistice, sugerând că modificările structurale din ovare sunt secundare feedback-ului dezordonat.

d. Tulburări hipofizare - Trauma craniană care are ca rezultat secţiunea tulpinii pituitare cu pierderea comunicării hipotalamo-hipofizare trebuie luată în considerare la pacienţii cu infertilitate nou debut cu amenoree. Acelaşi lucru este valabil şi pentru accidentele vasculare, cum se întâmplă în sindromul Sheehan, în care hemoragia postpartum provoacă hipotensiune arterială şi necroză hipofizară ischemică. Mărirea hipofizei anterioare în timpul sarcinii poate predispune la ischemie în condiţii de hipotensiune arterială. Hipofiza se dublează aproximativ în dimensiune în timpul sarcinii normale, în mare parte ca urmare a hipertrofiei şi hiperplaziei lactotrofelor secretoare de prolactină.

Tulburări hipotalamice - Intrările din diferite căi centrale afectează porţiunea mediobazală a hipotalamusului, inclusiv nucleul arcuat, din care provin impulsurile GnRH. Medicamentele şi drogurile ilicite care afectează neurotransmiţătorii folosiţi în aceste căi (opioide, dopamină, norepinefrină) pot afecta şi secreţia de GnRH. Acest lucru subliniază importanţa luării unui medicament detaliat şi a istoricului social în evaluarea amenoreei.

De asemenea, importantă este o istorie detaliată a tiparelor comportamentale şi a oricăror schimbări recente ale vieţii. Stresul psihic (de exemplu, cel asociat cu mutarea într-o altă ţară) poate duce la secreţia alterată de GnRH şi la amenoree ulterioară care durează până la 1 an. Exerciţiile fizice intense şi scăderea excesivă în greutate pot duce, de asemenea, la afectarea pulsatilităţii GnRH, explicând amenoreea observată la sportivii de competiţie şi la anorexia nervoasă.

Astfel, o gamă largă de factori care modifică eliberarea pulsatilă de GnRH pot influenţa fiziologia reproductivă feminină. Lipsa perioadelor menstruale din cauza unei modificări a unuia dintre aceşti factori este denumită amenoree hipotalamică şi este o cauză comună a infertilităţii. Corectarea cauzei de bază duce adesea la revenirea ovulaţiei ciclice normale.

Influenţe indirecte - Pe lângă factorii care lucrează direct asupra neuronilor secretori de GnRH, trebuie luate în considerare influenţele indirecte. Hipotiroidismul primar, precum şi hiperprolactinemia primară sau secundară, pot avea ca rezultat alterarea frecvenţei şi amplitudinii pulsului GnRH. Secreţia ulterioară diminuată de gonadotropină produce o insuficienţă ovariană secundară şi amenoree. Exemple de afecţiuni care duc la hiperprolactinemie secundară includ alăptarea şi tratamentul cu medicamente care au efecte de blocare a dopaminei (de exemplu, agenţi antipsihotici).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Identificaţi factorii de mediu şi stilul de viaţă care cauzează alterarea secreţiei de GnRH şi amenoree hipotalamică.

Care sunt consecinţele amenoreei netratate?

Dismenoree Se crede că dismenoreea primară se datorează producţiei dezordonate de prostaglandine de către endometrul secretor. Prostaglandina F2a (PGF2a) stimulează contracţiile miometriale ale uterului care nu este gravidă, în timp ce prostaglandinele din seria E tind să-i inhibe contracţia. Se pare că pacienţii cu dismenoree severă experimentează în general o producţie excesivă de PGF2a, mai degrabă decât o sensibilitate crescută la această prostaglandină. Contracţiile neîncetate ale miometrului duc la ischemie musculară uterină, care stimulează fibrele dureroase uterine ale sistemului nervos autonom. Anxietatea, frica şi stresul pot scădea pragul durerii şi, prin urmare, pot exagera importanţa acestor simptome.

Printre cauzele secundare ale dismenoreei se numără endometrioza, o afecţiune în care implanturile extrauterine ale ţesutului endometrial ectopic răspund ciclic la producţia de estrogen şi progesteron (vezi Tabelul 22-5). Aceasta este o tulburare comună, care afectează 10-25% dintre femeile de vârstă reproductivă. Simptomele prezente ale pacienţilor cu endometrioză pot varia de la durere şi crampe în timpul menstruaţiei până la aderenţe cu obstrucţie intestinală în cazuri severe. Localizările tipice pentru ţesutul endometrial ectopic includ porţiunea pelviană a cavităţii peritoneale şi ovarele. Stabilirea ţesutului endometrial în aceste locaţii se crede că are loc prin unul sau ambele mecanisme: (1) transportul ţesutului endometrial desprins prin menstruaţie retrogradă prin trompele uterine; sau (2) metaplazia mezenchimului celomic nediferenţiat în peritoneu, poate sub influenţa factorilor de creştere prezenţi în efluxul menstrual retrograd. Descoperirile cercetării susţin ipoteza unui cerc vicios care implică inflamaţia peritoneală cu citokine crescute în lichidul peritoneal şi secreţia de factori angiogeni care menţin ţesutul endometrial ectopic. O trăsătură caracteristică a endometriozei este ameliorarea după

sarcină şi după menopauză. Aceste observaţii oferă o justificare terapeutică pentru cele mai comune moduri de terapie medicală, care includ pilulele contraceptive; progestative sintetice (acetat de medroxiprogesteron) sau androgeni (danazol), care blochează producţia de gonadotropină; şi analogi de GnRH cu acţiune prelungită care reglează în jos axa neuroendocrină reproductivă. Unele dintre aceste medicamente pot funcţiona, de asemenea, prin scăderea producţiei de citokine. Nu este clar cum endometrioza cauzează infertilitate, deşi au fost invocate citokine inflamatorii.

Sângerare uterină anormală

Patogenia sângerării uterine anormale depinde de cauza acesteia. Într-un efort de a standardiza nomenclatura utilizată pentru a descrie patogeneza sângerării uterine anormale, Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică a propus un nou sistem de clasificare în 2011. Acest sistem cuprinde cele mai frecvente patologii asociate cu sângerarea uterină anormală şi include polip uterin, adenomioză, hiperplasiomie malignă şi leoplasie malignă; coagulopatie; disfuncţie ovulatorie; şi cauze endometriale, iatrogenice şi neclasificate încă. Acest sistem de nomenclatură este recunoscut colectiv prin acronimul PALM-COEIN şi este acum universal acceptat. Termenul „sângerare uterină disfuncţională", folosit odată frecvent pentru a se referi la sângerări uterine anormale fără nicio patologie definibilă, nu face parte din noul sistem de clasificare şi, prin urmare, utilizarea sa a fost întreruptă. În mod similar, termenii „sângerare menstruală abundentă" şi „sângerare intermenstruală" au înlocuit acum termenii învechiţi „menoragie" şi, respectiv, „metroragie".

Leziuni structurale — Leziunile structurale care modifică conturul cavităţii endometriale duc adesea la sângerare uterină. Polipii endometriali prezenţi cu sângerare premenstruală sau intermenstruală. Cu toate acestea, leiomioamele provoacă mai des sângerări uterine anormale cu aberaţii atât în timp cât şi în severitate. Atunci când aceste tumori benigne sunt localizate în cavitatea endometrială sau în interiorul peretelui uterului, ele pot perturba vascularizaţia endometrului. Pot apărea sângerări prelungite sau sporadice foarte abundente.

Adenomioza - Prezenţa glandelor endometriale în miometru, cunoscută sub numele de adenomioză, este o cauză comună a unui spectru de anomalii menstruale, variind de la sângerări menstruale abundente până la dismenoree severă.

Malignitate - Atât leziunile precanceroase, cât şi cele canceroase ale uterului sau colului uterin pot produce sângerări vaginale anormale. Hiperplazia endometrială este adesea consecinţa producţiei excesive de estrogen şi a stimulării fără expunere la progesteron. Poate evolua spre cancer endometrial cu exces continuu de estrogen. Stimularea estrogenică fără opoziţie poate apărea din cauza (1) unei tulburări ovariane (de exemplu, anovulaţia cronică); (2) aromatizarea periferică îmbunătăţită a androgenilor suprarenali de către CYP19A1; sau (3) terapie cu estrogeni fără suplimentarea adecvată cu progestativ. Cancerul endometrial este în mare parte o boală perimenopauză şi postmenopauză; doar 5% din cazuri apar în timpul anilor

reproductivi. Cancerul endometrial se răspândeşte prin implicarea directă a limfaticelor cu metastaze la distanţă la plămâni, creier, schelet şi organe abdominale. Pacienţii cu cancer endometrial prezintă de obicei sângerare vaginală anormală. Ca şi în cazul cancerului ovarian, ascita, obstrucţia intestinală şi revărsările pleurale asociate apar în boala larg răspândită.

Displazia colului uterin şi cancerul de col uterin se pot prezenta şi cu sângerare vaginală anormală. S-a demonstrat că agenţii cancerigeni din tutun şi infecţia persistentă cu anumite subtipuri de papilomavirus uman (HPV) cresc riscul de cancer de col uterin. Dacă nu este tratat, cancerul de col uterin se răspândeşte direct la celelalte organe pelvine; moartea apare adesea prin hemoragie, infecţie sau insuficienţă renală secundară obstrucţiei ureterale. În prezent, Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi recomandă ca fetele şi femeile tinere neinfectate cu vârsta cuprinsă între 9 şi 26 de ani (şi, în calitate de potenţiali parteneri sexuali, băieţii şi bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 11 şi 26 de ani) să fie vaccinate împotriva HPV pentru a preveni cancerul de col uterin.

4. Condiţii sistemice cu coagulare alterată - Coagularea normală a sângelui implică atât factori de coagulare, cât şi trombocite. Tulburările care afectează producţia, calitatea şi supravieţuirea fie a factorilor de coagulare, fie a trombocitelor pot provoca sângerări vaginale anormale (Tabelul 22-10).

TABELUL 22—10 Tulburări de coagulare.

Modificat, cu permisiunea, de la Papadakis MA et al eds. Actual Medical Diagnosis St Tratament 2018.57-a ed. McGraw-Hill, 2018; şi Kaushansky K şi colab., eds. Williams Hematology, ed. a 9-a. McGraw-Hill, 2016.

Tulburări funcţionale - Tulburările endocrine, aşa cum s-a descris anterior, pot duce uneori la cantităţi şi momente modificate ale stimulării hormonale a tractului genital, provocând uneori oprirea completă a menstruaţiei. Tulburările sistemice care duc la oligo-ovulaţie sau anovulaţie pot provoca aberaţii menstruale semnificative, inclusiv sângerări uterine abundente şi intermenstruale. Aceste aberaţii se datorează creşterii excesive şi lipsei de stabilizare a endometrului indusă de progesteron.

Factori endometriali — Sângerările uterine anormale care apar în contextul sângerării menstruale ciclice (tipice pentru ciclurile ovulatorii) şi, în special atunci când nu sunt identificate alte cauze definibile, sunt denumite tulburări primare ale endometrului. Disfuncţia endometrială poate rezulta din eşecul de a regla hemostaza din cauza unei supraproducţie de vasodilatatoare, inclusiv prostaglandina E2 şi prostaciclina.

Factori iatrogeni - Intervenţiile şi dispozitivele medicale contribuie adesea la patogeneza sângerării uterine anormale. Intervenţiile hormonale cu progestative şi dispozitive intrauterine (DIU) care secretă progestative, cum ar fi DIU levonorgestrel, sunt o cauză a sângerării uterine anormale (în special a sângerării intermenstruale). Administrarea de anticoagulante, inclusiv warfarină şi heparină, este o altă cauză a

sângerării uterine anormale iatrogenice. Acești agenți afectează funcția coagulativă a vasculaturii endometriale și pot provoca diateze hemoragice severe.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt terapiile medicale eficiente pentru endometrioză și cum funcționează?

Ce factori predispun la cancerul de col uterin?

Manifestări clinice

amenoree

Simptomele și semnele clinice care însoțesc amenoreea depind de categoria acesteia (vezi Tabelul 22-4). În tulburările genetice, în special tulburările de dezvoltare ovariană, diferite grade de pubertate întârziată, cum ar fi lipsa dezvoltării sânilor și absența părului pubian, pot însoți amenoreea. În tulburările tractului de evacuare (de exemplu, himenul imperforat), durerea de la menstruație ocultă, obstrucționată poate apărea pe o bază ciclică. În general, tulburările uterului și ale axei hipotalamo-hipofizare care au ca rezultat amenoree sunt nedureroase. Insuficiența ovariană care duce la amenoree este adesea precedată de simptome care se referă la scăderea producției de estrogen și progesteron. Acestea includ bufeuri și alte simptome vasomotorii.

Cea mai frecventă complicație la pacienta care nu este gravidă cu amenoree este infertilitatea. Complicațiile suplimentare depind de cauza specifică a lipsei menstruației. Osteoporoza este o complicație potențială majoră pe termen lung a producției inadecvate de estrogen. Estrogenul inadecvat poate fi, de asemenea, asociat cu o subțiere a epiteliilor dependente de estrogen, cum ar fi cea a vaginului, rezultând vaginită atrofică. Acest simptom răspunde de obicei la crema topică cu estrogen. În cazul producției inadecvate de progesteron – asociată de obicei cu sângerări vaginale neregulate, dar observată și în unele cazuri de amenoree – riscul de cancer endometrial este mult crescut. Cancerul endometrial este cel mai frecvent cancer al tractului genital feminin; 34.000 de cazuri noi sunt identificate anual în Statele Unite. Factorii de risc pentru cancerul endometrial includ menarha precoce, menopauza târzie, nuliparitatea, obezitatea, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

Dismenoree

Dismenoreea poate fi însoțită de o constelație variabilă de simptome, inclusiv transpirație, slăbiciune și oboseală, insomnie, greață, vărsături, diaree, dureri de spate, cefalee (inclusiv migrenă și cefalee tensională; vezi capitolul 7), amețeli și sincopă. Inhibitorii sintezei prostaglandinelor (agenți antiinflamatori nesteroidieni) ameliorează adesea multe dintre aceste simptome dacă tratamentul este inițiat înainte de menstruație și previne cascada de evenimente care apar odată cu producerea de prostaglandine.

Cu sindromul premenstrual (PMS), dismenoreea este însoțită de simptome suplimentare, inclusiv o senzație de balonare, creștere în greutate, edem la mâini și picioare, sensibilitate

la sâni, acnee, anxietate, agresivitate, iritabilitate a dispoziţiei, pofte de mâncare şi modificare a libidoului. O abordare iniţială ar trebui să fie încurajarea schimbărilor în stilul de viaţă, dacă este indicat de istoric (de exemplu, mai mult somn; exerciţii fizice; dietă îmbunătăţită; şi mai puţin tutun, alcool şi cofeină). Terapia farmacologică cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) s-a dovedit benefică în plus faţă de modificarea comportamentală.

Sângerare vaginală anormală

Simptomele şi semnele care însoţesc sângerarea vaginală anormală variază în funcţie de cauză. La copii, vulvovaginita este cea mai frecventă tulburare, însoţită de o scurgere mucopurulentă care poate deveni sângeroasă cu eroziunea mucoasei. Alte cauze proeminente, inclusiv obiecte străine şi tumori, pot fi evaluate prin examen fizic. La adolescenţi şi adulţi, sângerarea uterină anovulatorie este cea mai frecventă, dar trebuie luate în considerare alte cauze. Acestea includ sarcina (evaluată prin determinări serice de hCG şi examen ecografic), traumatisme (prin anamneză şi examen fizic), cancer (prin colposcopie şi histeroscopie) şi tulburări sistemice, cum ar fi o diateză hemoragică (prin determinări ale trombocitei, protrombină şi timp parţial de tromboplastină) şi determinări ale tiroidei totale şi tiroidei libere. La femeile aflate în postmenopauză, o cincime din cazurile de sângerare vaginală se dovedesc a fi cancer endometrial.

INFERTILITATE

Infertilitatea este definită ca absenţa concepţiei după cel puţin 1 an de act sexual regulat.

Etiologie

S-a constatat că bărbaţii sunt singurii responsabili pentru 20-30% din cazurile de infertilitate (de exemplu, numărul inadecvat de spermatozoizi) şi contribuie la 50% din cazuri (de exemplu, prin anticorpi antispermatozoizi) în general (vezi capitolul 23). Pentru infertilitatea feminină, aproximativ 40% din cazuri se datorează insuficienţei ovulatorii, aproximativ 40% se datorează bolii endometriale sau tubare, aproximativ 10% din cauze mai rare (de exemplu, boala tiroidiană sau hiperprolactinemie) şi aproximativ 10% rămân inexplicabile după un examen complet (Tabelul 22-11).

TABELUL 22—11 Cauzele infertilităţii feminine.1

Patologie şi patogeneză

Cauze ovulatorii

Infertilitatea datorată disfuncţiei ovariene poate rezulta din tulburări ale hipotalamusului sau hipofizarului, având ca rezultat stimularea gonadotropă inadecvată a ovarului; din

tulburări ovariene, care duc fie la produse secretoare inadecvate, fie la incapacitatea de a ovula; și ocazional din ambele tipuri de tulburări care apar în același timp. Corectarea cauzei de bază va restabili adesea fertilitatea. În multe cazuri, administrarea de gonadotropine exogene va stimula ovarele să producă creșterea foliculară. Ovocitele pot fi apoi eliberate in vivo și fertilizate prin act sexual sau prin inseminare artificială.

Alternativ, ovocitele mature pot fi îndepărtate prin aspirație transvaginală și ulterior fertilizate folosind fertilizarea in vitro (FIV), cu sau fără tehnica de injectare intracitoplasmatică a spermei (ICSI), în laborator. Embrionii rezultați pot fi apoi returnați în uter transcervical. Testarea embrionilor prin biopsie a trofectodermului, numit screening genetic preimplantare (PGS), este aplicată pe scară largă pentru a crește ratele de succes FIV, a reduce avorturile spontane și a reduce nașterile multiple ca urmare a tratamentelor de fertilitate.

Una dintre cele mai frecvente tulburări ovariene, numită rezerva ovariană diminuată, este legată de vârstă și poate implica atât ovocitele în sine, cât și produșii secretori ai ovarului. Există o pierdere accelerată a foliculilor odată cu apropierea menopauzei. Odată cu depleția foliculară, nivelurile de FSH tind să crească, reflectând o producție inadecvată de inhibină, iar nivelurile de hormon anti-mullerian (AMH) scad. Acest lucru ar putea rezulta dintr-un număr inadecvat de foliculi, competență diminuată a foliculilor rămași, steroidogeneză diminuată de către ovarul îmbătrânit sau o combinație a acestor factori. Indiferent de motivul specific, efectul net este o fază foliculară scurtată, care este asociată cu rate crescute de infertilitate. Tratamentul cu citrat de clomifen, un antagonist slab al estrogenului, este un mijloc de diminuare a feedback-ului negativ și de creștere a stimulării gonadotropine endogene a ovarului și de restabilire a ovulației. În mod similar, un tratament obișnuit pentru a încuraja dezvoltarea multifoliculară în contextul infertilității este autoadministrarea de gonadotropine exogene (FSH și LH) în faza foliculară a ciclului.

Alte etiologii ale disfuncției ovulației includ condiții care modifică coordonarea dintre ovar și hipotalamus, cum ar fi PCOS și amenoreea hipotalamică. În aceste scenarii, ovocitele nu suferă dezvoltarea și maturarea corespunzătoare pentru a duce la ovulație regulată.

Cauze tubare și pelvine

Cu foliculi normali și funcția axei neuroendocrine de reproducere, cauza majoră a infertilității este o anomalie a endometrului sau a trompelor uterine. Infecțiile pelvine anterioare sau în curs de desfășurare, cu aderențe sau inflamații, pot avea ca rezultat o eșec a transportului de spermatozoizi sau ovule, o eșec de implantare sau implantare într-o locație necorespunzătoare (sarcină ectopică).

Endometrioza, care apare probabil ca urmare a proliferării ciclice și a desprinderii țesutului endometrial ectopic, are ca rezultat inflamația și formarea de aderență. Date noi sugerează că endometrioza poate apărea dintr-o populație de celule stem endometriale circulante. Această condiție trebuie suspectată atunci când infertilitatea este asociată cu dismenoree severă, dispareunie sau dureri pelvine centrale. Durerea intermenstruală este un alt

simptom comun legat de endometrioză. Terapiile chirurgicale şi medicale sunt eficiente în reducerea durerii asociate endometriozei. Tratamentele orale mai noi care utilizează agonişti GnRH au fost susţinute şi sunt promiţătoare pentru această populaţie.

Alte cauze ale infertilităţii feminine

Cele mai multe dintre cauzele mai puţin frecvente ale infertilităţii pot fi grupate în acele tulburări care afectează producţia de GnRH de către hipotalamus sau efectul hormonului asupra hipofizei (de exemplu, boala tiroidiană şi hiperprolactinemia).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt cele mai frecvente cauze ale infertilităţii în cuplu?

Ce caracteristică a istoriei sugerează o cauză tubară sau uterină a infertilităţii?

PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

Sarcina este asociată cu o serie de complicaţii medicale a căror gestionare clinică necesită o înţelegere atât a fiziologiei care stau la baza sarcinii, cât şi a patofiziologiei tulburării particulare. Sindromul de preeclampsie-eclampsie, caracterizat prin hipertensiune arterială, proteinurie şi edem, este ales aici din mai multe motive. În primul rând, preeclampsia-eclampsia este una dintre cele mai frecvente cauze de deces matern în Statele Unite şi în lumea dezvoltată. În al doilea rând, ilustrează modul în care mecanismele fiziopatologice în sarcină pot fi mult mai complexe – iar consecinţele clinice mult mai grave – decât s-ar fi aşteptat dintr-o simplă luare în considerare a fiecăruia dintre simptomele prezente în mod izolat. În al treilea rând, progresele au modificat semnificativ gândirea noastră actuală cu privire la patogeneza acestei tulburări.

Prezentare clinică

Hipertensiunea arterială se poate dezvolta în timpul sarcinii ca o constatare izolată (hipertensiune arterială indusă de sarcină [IPH]) sau ca o componentă a unui sindrom periculos (preeclampsie-eclampsie). Ghidurile de tratament pentru PIH sunt diferite de cele pentru hipertensiunea arterială esenţială la pacienta care nu este gravidă: Tensiunea arterială maternă crescută este adesea lăsată netratată, cu excepţia cazului în care este simptomatică sau dacă se dezvoltă hipertensiune severă. Deoarece perfuzia placentară depinde de o diferenţă de presiune între circulaţia maternă şi cea fetală, scăderea tensiunii arteriale materne poate duce la subperfuzie a placentei. Acest lucru poate duce la insuficienţă placentară cu restricţie de creştere a fătului şi suferinţă.

Hipertensiunea arterială observată în preeclampsie este asociată cu proteinurie şi edem. Acest sindrom apare la aproximativ 5% dintre sarcinile din Statele Unite. Eclampsia, suprapunerea crizelor tonico-clonice generalizate cu hipertensiunea indusă de sarcină, poate apărea ca semn iniţial de prezentare al acestui sindrom sau în timpul progresiei acestuia şi pune viaţa în pericol. Tabelul 22-12 rezumă simptomele şi semnele preeclampsiei-eclampsie.

TABELUL 22—12 Indicatori de preeclampsie-eclampsie uşoară până la moderată versus severă.

Etiologie

Se crede că preeclampsia-eclampsia derivă din implantarea defectuoasă, ducând la o tulburare sistemică a activării celulelor endoteliale (vezi discuţia ulterioară). Factorii predispozanţi pentru dezvoltarea preeclampsiei includ prima sarcină, obezitatea, diabetul sau hipertensiunea arterială preexistentă, aluniţa hidatiformă, malnutriţia şi antecedentele familiale de preeclampsie.

Patologie şi patogeneză

Placenta unui pacient preeclamptic prezintă semne de îmbătrânire prematură, inclusiv apoptoză, depuneri de hialină, calcificare şi congestie. Decidua maternă prezintă, de asemenea, hemoragie şi necroză cu tromboză a arterelor spiralate şi infarcte difuze.

În mod normal, vasele de sânge ale peretelui uterin suferă modificări morfologice izbitoare la locul implantării, facilitând perfuzia placentară. Diametrele arterelor spiralate cresc şi componentele musculare şi elastice se pierd. Cu toate acestea, din motive necunoscute (poate mediate imun), aceste modificări angiogene precoce ale implantării nu apar – sau cel puţin nu complet – la pacienţii care vor dezvolta preeclampsie-eclampsie mai târziu în timpul gestaţiei. Ca urmare, se stabileşte o stare de ischemie placentară relativă, cu eliberarea de factori lipidici şi proteici care lezează endoteliul vascular matern, la început în interiorul deciduei şi ulterior sistemic. Se crede că leziunile oxidative potenţează efectele factorilor materni (de exemplu, obezitatea, diabetul, dieta, genele) pentru a provoca leziuni generalizate ale celulelor endoteliale.

Activarea endotelială are două consecinţe fiziopatologice importante. În primul rând, echilibrul dintre vasodilataţie şi vasoconstricţie este alterat, în special de o producţie redusă de produse vasodilatatoare, cum ar fi prostaciclina şi oxid nitric, şi o producţie crescută de tromboxan vasoconstrictiv, endotelină şi factor de creştere derivat din trombocite. Ca urmare, are loc o vasoconstricţie crescută a arteriolelor patului placentar, cu hipoperfuzie şi ischemie a ţesuturilor din aval şi hipertensiune arterială sistemică. În al doilea rând, bariera de celule endoteliale dintre trombocite şi colagenul membranelor bazale este spartă, favorizând tromboza.

Ca urmare a acestor din urmă modificări, agregarea trombocitelor, activarea cascadei de coagulare şi producerea de substanţe vasoactive provoacă scurgeri capilare. Acest lucru are ca rezultat o hipoperfuzie tisulară suplimentară, formarea de edem şi proteinurie, semnele distinctive ale preeclampsiei-eclampsie. Deoarece aceste procese au ca rezultat deteriorarea endotelială vasculară în continuare, se stabileşte un cerc vicios.

Speculaţiile recente s-au concentrat asupra potenţialului serotoninei de a modula vasodilataţia şi factorii de creştere angiogenici. Noile date invocă, de asemenea, un rol pentru autoanticorpii agonistici direcţionaţi împotriva celei de-a doua bucle extracelulare a receptorului angiotensinei II ATI, rezultând vasospasmul asociat cu preeclampsie. O peptidă angiotensină scurtă (Ang 1-7) cu activitate vasodilatatoare este raportată a fi redusă în preeclampsie.

Manifestări clinice

Preeclampsia are o multitudine de manifestări (vezi Tabelul 22-12). Dincolo de triada clinică a hipertensiunii arteriale, edemului şi proteinuriei, pacienţii pot prezenta, de asemenea, reflexe tendinoase profunde crescute sau abrupţie placentară. Congestia periportală hepatică, hemoragia şi necroza pot duce la valori crescute ale testelor funcţiei hepatice şi, în cele din urmă, pot duce la ruptura capsulei hepatice. Preeclampsia severă poate produce, de asemenea, modificări renale, inclusiv umflarea celulelor endoteliale glomerulare, proliferarea mezangială şi îngustarea marcată a lumenului capilar glomerular. Cortexul renal prezintă ischemie corticală semnificativă, care poate evolua către necroză deschisă şi leziune renală acută. De asemenea, pot apărea trombocitopenie, coagulopatie intravasculară diseminată (CID) şi accidente vasculare cerebrale (Tabelul 22-13). Eclampsia, cu caracteristicile sale neurologice suplimentare caracteristice, cum ar fi crizele materne rezultate din ischemia cerebrală şi hemoragia petehială, poate apărea în acest cadru sau poate apărea ca prima manifestare a acestei boli. Preeclampsia-eclampsia prezintă şi riscuri pentru făt. Deteriorarea şi insuficienţa placentară pot duce la restricţie de creştere intrauterină (IUGR) şi hipoxie fetală. Naşterea fătului şi a placentei este singurul remediu definitiv pentru acest sindrom, care prezintă un risc ridicat de morbiditate şi mortalitate atât pentru mamă, cât şi pentru copil (vezi Tabelul 22-13).

TABELUL 22—13 Complicaţiile preeclampsiei-eclampsie.

Hemoragie cerebrală

Orbirea corticală

Dezlipirea retinei

Sindromul HELLP (hemoliza, creşterea enzimelor/iver, trombocite)

Ruptura hepatică

Coagulare intravasculară diseminată (D1C)

Edem pulmonar

Edem laringian

Necroză acută a corticalului renal

Necroza tubulară renală acută

Abruptio placentae

Asfixia fetală intrauterină şi moartea

Datele de la Roberts JM et al. Preeclampsie: mai mult decât hipertensiunea indusă de sarcină. Lancet 1993;341:144 7.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt semnele distinctive ale preeclampsiei-eclampsiei?

Care sunt riscurile pentru făt de hipertensiunea maternă netratată?

Care sunt unele dintre sechelele materne ale preeclampsiei-eclampsiei?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 786-88 pentru răspunsuri)

CAZUL 119

O tanara de 27 de ani vine la o programare la ginecologie pentru evaluarea amenoreei. Ea a suferit menarha la 14 ani, dar, de la menarha, a avut întotdeauna menstruaţii neregulate, variind între 1 şi 3 luni între perioadele menstruale. Ultima ei menstruaţie a fost cu aproximativ 12 luni mai devreme. Ea a fost activă sexual cu iubitul ei în ultimii 2 ani, folosind prezervative sporadic. Nu a fost niciodată însărcinată şi nu a avut niciodată infecţii ginecologice, proceduri sau intervenţii chirurgicale. Examenul fizic arata ca este obeza, cu un indice de masa corporala de 35. Examenul este remarcabil pentru parul facial si acnee.

Întrebări

Care sunt cele patru mari categorii de amenoree?

Care este cauza sa probabilă la acest pacient?

Care este patofiziologia de bază a acestei afecţiuni?

CAZUL 120

O femeie de 24 de ani se prezintă la clinică plângându-se de menstruaţii dureroase. Ea afirmă că, în ultimii câţiva ani, a avut dureri de crampe în zilele premergătoare menstruaţiei, precum şi în timpul menstruaţiei. În plus, ea observă balonare şi creştere în greutate în săptămâna dinaintea menstruaţiei, cu umflarea mâinilor şi a picioarelor. Ea se confruntă cu iritabilitate şi schimbări severe de dispoziţie în acest timp, astfel încât plânge uşor şi fără niciun motiv pare să se înfurie pe familia sau pe iubitul ei. La o analiză a sistemelor, ea neagă simptomele urinare, secreţiile vaginale şi simptomele gastrointestinale. Nu are antecedente medicale semnificative. Nu a fost niciodată însărcinată. Nu a avut

niciodată o infecţie cu transmitere sexuală. Ea este activă sexual doar cu iubitul ei de mult timp şi afirmă că folosesc întotdeauna prezervative. Ea nu ia medicamente. Examenul ei fizic este neremarcabil.

Întrebări

Care sunt câteva cauze posibile ale dismenoreei acestei femei? Care crezi că este cel mai probabil? De ce?

Care este mecanismul fiziopatologic responsabil pentru dismenoreea ei?

Cum i-ai trata simptomele?

CAZUL 121

O femeie de 57 de ani se prezintă la cabinetul medicului ei primar cu sângerare vaginală anormală. Ultima ei menstruaţie a fost cu 7 ani înainte, la vârsta de 50 de ani. După menopauză, a avut câteva bufeuri uşoare timp de 1-2 ani, dar nu a prezentat alte simptome. În timpul săptămânii înainte de prezentare, ea „o perioadă foarte grea", cu trecerea unei cantităţi mari de sânge şi cheaguri din vagin. O ecografie pelviană arată un endometru îngroşat de 10 mm. O biopsie endometrială dezvăluie cancer endometrial.

Întrebări

Care este sistemul actual de clasificare pentru sângerările uterine anormale?

Ce afecţiune a uterului poate duce la carcinom endometrial?

Ce parte din cazurile de sângerare vaginală la femeile aflate în postmenopauză rezultă din cancerul endometrial?

CAZUL 122

O femeie de 28 de ani se prezintă la clinică cu o plângere de infertilitate. Ea afirmă că ea şi soţul ei încearcă să rămână însărcinate de aproximativ 1 an fără succes. A avut menarha la 14 ani. De atunci, ea a avut menstruaţii regulate care au durat 5 zile, fără dismenoree semnificativă sau sângerare anormală. Nu a fost niciodată însărcinată. Istoricul medical este notabil pentru gonoree şi tricomoniază la vârsta de 18 ani. În plus, ea a avut un frotiu Papanicolau anormal în concordanţă cu virusul papiloma uman la vârsta de 20 de ani, cu frotiuri Papanicolau normale de atunci. Ea nu ia medicamente. Este căsătorită de 2 ani şi este activă sexual doar cu soţul ei. Înainte de căsătorie, ea a avut aproximativ 25 de parteneri sexuali, mai ales în timpul colegiului. Examenul ei fizic este neremarcabil.

Întrebări

Care sunt cele mai frecvente cauze ale infertilităţii feminine?

Care credeţi că este cauza infertilităţii acestei paciente? De ce?

CAZUL 123

O femeie de 28 de ani se prezintă la obstetricianul ei pentru examinarea prenatală programată în mod regulat. Este însărcinată în 30 de săptămâni. Ea a observat o umflare a mâinilor şi picioarelor în ultimele 2 săptămâni care pare să se agraveze progresiv, astfel încât nu mai poate să-şi poarte inelele şi poate purta doar pantofi cu tocuri deschise. În rest, ea este fără plângeri. Nu are probleme medicale din trecut. Aceasta este prima ei sarcină. Ea a avut îngrijire prenatală regulată şi nu a avut nicio complicaţie până acum. Ea ia doar multivitamine prenatale. Istoricul ei familial este notabil pentru hipertensiune arterială maternă şi diabet. Este căsătorită şi lucrează ca profesoară. Ea neagă consumul de alcool, tutun şi droguri. La examinare ea pare să fie bine, cu o tensiune arterială de 152/95 mm Hg. Înălţimea fundului este în concordanţă cu vârsta gestaţională. Ritmul cardiac fetal este de 140 bpm. Există un edem 1+ al extremităţilor inferioare la genunchi şi urme de edem la mâini. O joja de urină dezvăluie 3+ proteine.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care sunt câţiva factori de risc pentru dezvoltarea acestei afecţiuni?

Cum se dezvoltă această afecţiune? Cum rezultă hipertensiune arterială maternă, edem şi proteinurie?

Care sunt riscurile pentru făt dacă această afecţiune este lăsată netratată?

Care sunt sechelele materne ale lăsarii acestei afecţiuni netratate? Care este tratamentul?

REFERINŢE

General

Comisia pentru Buletine de Practică—Ginecologie. Buletinul de practică nr. 128: diagnosticul sângerării uterine anormale la femeile în vârstă de reproducere. Obstet Gynecol. 2012 iulie;120(1):197-206. [PMID: 22914421]

Croft B şi colab. Revizuirea tulburărilor de dezvoltare sexuală: rolul evolutiv al genomicii în diagnosticare şi descoperire a genelor. Defecte congenitale Res C Embryo Today. 2016 Dec;108(4):337-50. Eroare în: Defecte congenitale Res. 2017 Iul 3;109 (11):869-71. [PMID: 28033663]

Fritz M şi colab. Endocrinologie clinică ginecologică şi infertilitate, ed. a 8-a. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Haghshenas MR şi colab. Eficacitatea vaccinurilor proteice cu virusul papiloma uman L1 (Cervarix şi Gardasil) în reducerea riscului de neoplazie intraepitelială cervicală: o meta-analiză. Int J Prev Med. 1 iunie 2017;8:44. [PMID: 28656100]

Hoffman BL et al, eds. Williams Gynecology, ed. a 3-a, McGraw-Hill, 2016.

Oktay K şi colab. Conservarea fertilităţii la femeile cu sindrom Turner: o revizuire cuprinzătoare şi ghiduri practice. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Oct;29(5):409-16. [PMID: 26485320]

Infertilitate

Colegiul American de Obstetricieni si Ginecologi Comitetul pentru Practica Ginecologica; Comitetul de practică al Societăţii Americane pentru Medicină Reproductivă. Scăderea fertilităţii feminine în funcţie de vârstă. Avizul Comitetului nr. 589. Obstet Gynecol. 2014 Mar;123(3):719-21. [PMID: 24553169]

Baskind NE şi colab. Contribuţii hipotalamo-hipofizare, ovariane şi suprarenale la sindromul ovarului polichistic. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 noiembrie;37:80-97. [PMID: 27137106]

Broughton DE şi colab. Obezitatea şi infertilitatea feminină: potenţiali mediatori ai impactului obezităţii. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):840-7. [PMID: 28292619]

Dumesic DA şi colab. Declaraţie ştiinţifică privind criteriile de diagnostic, epidemiologia, patofiziologia şi genetica moleculară a sindromului ovarului polichistic. Endocr Rev. 2015 Oct;36(5):487-525. [PMID: 26426951]

Franasiak J şi colab. Capitolul 19: Diagnostic genetic preimplantare şi screening genetic. În Falcone T et al, eds. Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide, a 3-a ed. Springer, 2017, p. 329-45.

Garg D şi colab. Rolul AMH [hormon anti-Mullerian] în patofiziologia sindromului ovarian polichistic. Reprod Biomed Online. 2016 iulie;33(1):15-28. [PMID: 27174394]

Hanson B şi colab. Infertilitate feminină, diagnostice asociate infertilităţii şi comorbidităţi: o revizuire. J Assist Reprod Genet. 2017 Feb;34(2):167-77. [PMID: 27817040]

Qi X şi colab. Rolul hormonului anti-Mullerian în patogenia şi caracteristicile fiziopatologice ale sindromului ovarului polichistic. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Apr;199:82-7. [PMID: 26914398]

Traeger-Synodinos J. Diagnostic genetic preimplantare. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Februarie 2017;39:74-88. [PMID: 27856159]

Trikudanathan S. Sindromul ovarian polichistic. Med Clin North Am. 2015 ian;99(1):221-35. [PMID: 25456652]

Tulburări menstruale

Collins G şi colab. Insuficienţa ovariană primară: concepte actuale. South Med J. 2017 Mar;110(3):147-53. [PMID: 28257537]

Molitch ME. Diagnosticul și tratamentul adenoamelor hipofizare: o revizuire. JAMA. 2017 Feb7;317(5):516-24. [PMID: 28170483]

Munro MG și colab; Grupul de lucru FIGO privind tulburările menstruale. Sistemul de clasificare FIGO (PALM-COEIN) pentru cauzele sângerării uterine anormale la femeile negravide de vârstă reproductivă. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13. [PMID: 21345435]

Taylor HS și colab. Tratamentul durerii asociate endometriozei cu Elagolix, un antagonist oral al GnRH. N Engl J Med. 6 iulie 2017;377(1):28-40. [PMID: 28525302]

Sarcina

Henderson JT și colab. Screeningul preeclampsiei: raport de dovezi și revizuire sistematică pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. JAMA. 25 apr 2017;317(16):1668-83. [PMID: 28444285]

Karumanchi SA și colab. Preeclampsie și tulburări hipertensive legate de sarcină. Hipertensiune arterială. Februarie 2016;67(2):238-42. [PMID: 26693822]

Narayan B și colab. Probleme medicale în sarcină. Clin Med (Londra). 2016 Dec;16(Suppl 6):s110-s116. [PMID: 27956450]

Pauli JM și colab. Preeclampsie: implicații pe termen scurt și pe termen lung. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015 iunie;42(2):299-313. [PMID: 26002168]

Roberts JM. Fiziopatologia bolii placentare ischemice. Semin Perinatol. 2014 Apr;38(3):139-45. [PMID: 24836825]

Salzer L și colab. Tulburarea metabolică a sarcinii (înțelegerea fiziopatologiei diabetului zaharat și a preeclampsiei). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Apr;29(3):328-38. [PMID: 25481558]

Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA; Bibbins-Domingo K și colab. Screening pentru preeclampsie: declarație de recomandare a Grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. JAMA. 25 apr 2017;317(16):1661-7. [PMID: 28444286]

Pubertate

Abitbol L și colab. Evaluarea pubertății întârziate: ce teste de diagnostic ar trebui efectuate la adolescentul aparent altfel bine? Arch Dis Copil. 2016 Aug;101(8):767-71. [PMID: 27190100]

Li P și colab. Tratamentul agonist al hormonului eliberator de gonadotropină pentru a crește statura finală la copiii cu pubertate precoce: o meta-analiză. Medicină (Baltimore). Dec 2014;93(27):e260. [PMID: 25501098]

Maîmoun L et al. Tulburări endocrine la adolescenţi şi tinerele sportive: impact asupra creşterii, ciclurilor menstruale şi achiziţiei masei osoase. J Clin Endocrinol Metab. 2014 noiembrie;99(11):4037-50. [PMID: 24601725]

Wei C şi colab. Progrese recente în înţelegerea şi gestionarea pubertăţii întârziate. Arch Dis Copil. 2016 mai;101(5):481-8. [PMID: 26353794]

CAPITOL

23

Tulburări ale tractului reproducător masculin

Mikkel Fode, MD, PhD, Jens Sanksen, MD, PhD şi Dana A. Ohl, MD

Funcţiile tractului reproducător masculin includ homeostazia androgenică, spermatogeneza, transportul şi depozitarea spermei şi capacitatea normală a funcţiei erectile şi ejaculatorii. Controlul acestor funcţii implică glanda pituitară, sistemul nervos central şi periferic şi organele genitale. Pe lângă o trecere în revistă a anatomiei şi fiziologiei reproductive masculine normale, acest capitol ia în considerare două tulburări comune ale tractului reproductiv masculin: infertilitatea masculină şi hiperplazia benignă de prostată.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA NORMALE A tractului reproductiv masculin

ANATOMIE & FIZIOLOGIE

Aparatul reproducător masculin este compus din testicule, canale genitale, glande accesorii şi penis (Figura 23-1).

FIGURA 23—1 Anatomia sistemului reproducător masculin (stânga) şi a sistemului de conducte al testiculului (dreapta). (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al. Ganong's Review of Medical Physiology, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Testiculele sunt responsabile pentru producerea de testosteron şi spermatozoizi. Fiecare testicul are aproximativ 4 cm lungime şi 20 ml volum. Testiculul este împărţit în lobuli formaţi din tubuli seminiferi (în interiorul cărora sunt produşi spermatozoizi) şi ţesut conjunctiv (Figura 23-2). Tubulii seminiferi converg pentru a forma o alta retea de tubuli numita rete testis prin care spermatozoizii sunt transportati catre epididim.

FIGURA 23-2 Secţiunea schematică a testiculului. (Redesenat, cu permisiunea, din Barrett KE et al.

Revista lui Ganong de fiziologie medicală, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Tubulii seminiferi sunt înconjuraţi de o membrană bazală şi de un epiteliu specializat care conţine celule Sertoli care oferă protecţie şi hrănire celulelor germinale. La pubertate, se dezvoltă joncţiuni strânse între celulele Sertoli adiacente, creând o căptuşeală impermeabilă numită bariera sânge-testicul. Această barieră împarte tubii seminiferi într-un compartiment bazal şi un compartiment adluminal, separând celulele germinale mai avansate de sistemul imunitar. Separarea este necesară deoarece spermatozoizii maturi sunt potenţial antigenici, deoarece nu sunt prezenţi la intervalul prepubertal când este stabilită o mare parte din toleranţa imună. Celulele Leydig din ţesutul conjunctiv intertubular produc testosteron.

Atât producţia de testosteron, cât şi spermatogeneza sunt controlate de axa hipotalamo-hipofizo-gonadală. Hipotalamusul produce hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) într-un mod pulsatil. GnRH curge prin sistemul portal hipotalamo-hipofizar pentru a stimula gonadotropii hipofizari anterioare pentru a secreta (de asemenea, intr-un mod pulsatil) cele doua gonadotropine: hormonul luteinizant (LH) si hormonul foliculostimulant (FSH). FSH stimulează celulele Sertoli să producă factori de creştere paracrini şi alte produse care susţin spermatogeneza. FSH stimulează, de asemenea, producţia de inhibină ca răspuns la spermatogeneza activă şi globulina care leagă androgenii (ABP).

Sub influenţa LH, celulele Leydig produc testosteron. Concentraţiile de testosteron în tubii seminiferi sunt de 80-100 de ori mai mari decât în circulaţia generală. Androgenii acţionează asupra spermatogenezei prin intermediul celulelor Sertoli, iar nivelurile testiculare ridicate de androgeni sunt esenţiale pentru spermatogeneză. Testosteronul circulant oferă feedback negativ asupra secreţiei de GnRH, LH şi FSH, acţionând atât asupra hipotalamusului, cât şi asupra hipofizei. Inhibina gonadală exercită feedback negativ asupra secreţiei de FSH de către hipofizar.

În timpul spermatogenezei, celulele germinale primitive se dezvoltă în spermatozoizi maturi în timp ce se deplasează de la membrana bazală la lumenul tubilor. Celulele germinale imature din apropierea membranei bazale se numesc spermatogonie şi au un număr diploid normal de 46 de cromozomi. Începând de la pubertate şi continuând pe tot parcursul vieţii, spermatogoniile se divid mitotic, menţinând populaţia. Unele dintre spermatogonii se diferenţiază în spermatocite primare şi intră în prima diviziune meiotică. În timpul profezei primei diviziuni meiotice, în spermatocite au loc duplicarea ADN-ului, împerecherea cromozomilor omologi şi încrucişarea pe măsură ce acestea dezvoltă un set duplicat de 46 de cromozomi. Spermatocitele (numite acum spermatocite secundare) trec apoi prin a doua diviziune meiotică producând spermatide, care au un număr haploid de cromozomi neduplicaţi. În acest fel, din fiecare spermatogonium sunt produse patru spermatide. Spermatidele trec apoi printr-un proces de maturare numit spermiogeneză pentru a forma spermatozoizi. În acest proces, cromatina nucleară se condensează şi se formează capacul acrozomului umplut cu enzime. Spermatidele se alungesc şi dezvoltă flageli. Spermiogeneza se încheie cu eliberarea spermatozoizilor din epiteliul germinal.

Procesul în care spermatogoniile primare se divid şi se dezvoltă în spermatozoizi maturi durează aproximativ 74 de zile.

După spermiogeneză, spermatozoizii sunt eliberaţi în lumenul tubului seminifer şi apoi trec prin rete testis în epididim. În timpul unui tranzit epididimal de 5 până la 14 zile, spermatozoizii se maturizează şi devin capabili de mişcare progresivă într-un proces care implică modificări ale membranei, metabolismului şi morfologiei. Spermatozoizii sunt depozitaţi în cauda epididimului până în momentul ejaculării. În timpul ejaculării, spermatozoizii călătoresc prin canalul deferent prin canalul inghinal şi medial către partea posterioară şi inferioară a vezicii urinare, unde canalul deferent fuzionează cu canalul veziculei seminale, formând canalul ejaculator combinat. Canalele ejaculatoare intră în porţiunea prostatică a uretrei la nivelul verumontanum distal de sfincterul vezical intern (Figura 23-3).

În timpul erecţiei normale, fibrele parasimpatice călătoresc de la S2-S4 prin nervul pelvin şi plexul pelvin până la nervul cavernos, unde eliberează acetilcolină (ACh) şi oxid nitric (NO). Această eliberare face ca muşchii netezi ai corpurilor penisului să se relaxeze, ceea ce, la rândul său, duce la creşterea fluxului sanguin şi la captarea sângelui, ducând la erecţie.

Reflexul ejaculator este iniţiat în primul rând prin aportul aferent de la nervii dorsali ai penisului, deşi stimulii erotici cerebrali joacă şi ei un rol. Ejaculatul este transportat din ampula canalului deferent în uretra posterioară printr-un proces numit emisie seminală. Acesta este rezultatul contracţiilor peristaltice ale celulelor musculare netede din epididim, canalele deferente şi glandele sexuale accesorii sub control simpatic din fibrele care decurg din T10-T12. După emisia seminală, contracţia uretrei posterioare şi închiderea colului vezicii urinare (prevenirea ejaculării retrograde în vezică) sunt iniţiate de fibrele nervoase simpatice, în timp ce sfincterul uretral extern se relaxează. Aceste evenimente sunt urmate de contracţii ritmice ale muşchilor periuretrali şi pelvin mediate de fibrele somatice din S2-S4 care trec prin nervul pudendal. Aceasta are ca rezultat faza de proiectil a ejaculării.

În tractul reproducător feminin, spermatozoizii trebuie să migreze prin mucusul cervical şi apoi să sufere o serie de modificări funcţionale şi structurale denumite colectiv capacitate. Aceste modificări sunt necesare pentru capacitatea spermatozoizilor de a fertiliza ovocitul, deoarece facilitează reacţia acrozomală, în timpul căreia membrana plasmatică a spermatozoizilor fuzionează cu membrana acrozomală exterioară. Aceasta expune conţinutul acrozomului, cum ar fi acrozina şi hialuronidază, permiţând pătrunderea ovocitelor. Capacitatea poate fi de asemenea indusă prin incubare într-un mediu de laborator adecvat.

Spermatozoizii reprezintă doar 1-2% din volumul spermei, restul provenind din glandele sexuale masculine accesorii. Veziculele seminale produc două treimi din volumul ejaculatului şi furnizează fructoză ca sursă de energie, precum şi seminogelină, care

contribuie la coagularea seminale. Prostata furnizează aproximativ o treime din ejaculat, iar acesta include antigenul specific prostatei, o enzimă proteolitică care scindează seminogelina, efectuând lichefierea. În cele din urmă, glandele bulbouretrale contribuie cu o cantitate mică de descărcare mucoidă clară, eliberată în principal în timpul stimulării sexuale înainte de ejaculare.

FIZIOLOGIE

Sinteza androgenilor, legarea proteinelor şi metabolismul

Testiculele secretă doi hormoni steroizi esenţiali pentru funcţia reproductivă masculină: testosteronul şi dihidrotestosteronul. Figura 23-4 ilustrează căile de biosinteză a androgenilor testiculari.

FIGURA 23—4 Biosinteza şi metabolismul testosteronului. Săgeţile grele indică căile majore. Numerele încercuite reprezintă enzimele după cum urmează: ©citocromul P450, familia 11, subfamilia A, polipeptida 1 (CYP11A1); ©hidroxi-A-5-steroid dehidrogenază, 3Ş- şi steroid A-izomeraza (HSD3Ş); ®17a- activitatea hidroxilazei a citocromului P450, familia 17, subfamilia A, polipeptida 1 (CYP17A1); Activitatea 17,20-lază a citocromului P450, familia 17, subfamilia A, polipeptida 1 (CYP17A1); ©hidroxisteroid (17Ş) dehidrogenază (HSD17Ş); ®steroid-5a-reductază, polipeptidă 2 (3-oxo-5a-steroid A4-dehidrogenază a) (SRD5A); ©citocrom P450, familia 19, subfamilia A, polipeptida 1 (CYP19A1). (Modificat şi redesenat, cu permisiune, de la Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 10th ed. McGraw-

Hill, 2017.)

Testosteronul, un steroid C19, este sintetizat din colesterol de celulele interstiţiale (Leydig) ale testiculelor şi din androstenediona secretată de cortexul suprarenal. Majoritatea testosteronului circulant este legat de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG) şi nu este disponibil pentru activitatea biologică.

Restul este legat de albumină şi este disponibil pentru acţiunea ţesutului ţintă. Doar aproximativ 2% este neconsolidat în circulaţie. Fracţiunile libere şi legate de albumină formează testosteronul „biodisponibil" în circulaţie. SHBG este sintetizat în ficat şi poate fi crescut în anumite condiţii clinice. Efectul creşterii SHBG în circulaţie este de a reduce fracţia biodisponibilă, astfel încât, în timp ce nivelul seric de testosteron total este normal, hipogonadismul apare la nivel de ţesut din cauza legării proteinelor. Cele mai frecvente cauze ale creşterii SHBG sunt disfuncţia ficatului, hiperestrogenemia, obezitatea şi îmbătrânirea. Figura 23-5 ilustrează nivelurile normale de testosteron pe parcursul întregii vieţi. Figura 23-6 prezintă mecanismele de control al feedback-ului negativ pentru testosteron.

FIGURA 23-5 Nivelurile plasmatice de testosteron la diferite vârste la bărbaţi. (Redesenat, cu permisiune, din

Barrett KE şi colab. Revista lui Ganong de fiziologie medicală, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.)

Hipotalamus

Sperma

FIGURA 23-6 Controlul endocrin al sistemului reproducător masculin. (ABP, proteina de legare a androgenilor; DHT, dihidrotestosteron; E2, estradiol; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; T, testosteron.) (Redesenat şi modificat, cu permisiunea, din Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, ed. a 10-a McGraw-Hill.) 2017.)

Dihidrotestosteronul (DHT) este derivat atât din secreţia directă de către testicule (-20%), cât şi din conversia în ţesuturile periferice (-80%) a testosteronului şi a altor precursori de steroizi sexuali secretaţi de testicule şi suprarenale. DHT circulă în sânge. Nivelul normal de DHT în plasmă pentru bărbaţii adulţi este de 27-75 ng/dL (0,9-2,6 nmol/L) (Tabelul 23-1).

TABELUL 23—1 Nivelurile plasmatice normale ale hormonilor pituitar şi gonadal la bărbaţi.

hormon de stimulare a foliculului FSH; hormon iuteinizant LH; PRL, prolactină.

Date de la Gardner DG et al. Endocrinologia de bază şi clinică a lui Greenspan, a 10-a ed. McGraw-Hill, 2017.

Estradiolul este produs prin aromatizarea testosteronului în circulaţia periferică. Enzima aromataza este prezentă în cantităţi abundente în ţesutul adipos. Astfel, obezitatea poate creşte conversia testosteronului, rezultând hiperestrogenemie, reglarea în jos a axei hipotalamo-hipofizo-gonadale şi hipogonadism.

Efectele androgenilor

Testosteronul circulant sau DHT traversează membrana celulei ţintă şi intră în citoplasmă. Testosteronul poate fi convertit în DHT mai puternic în interiorul celulei ţintă. Testosteronul sau DHT se leagă de receptorul de androgeni, iar complexul este apoi transportat la nucleul celulei, unde se leagă de ADN şi iniţiază sinteza ARNm. Proteinele rezultate sintetizate ţin cont de modificările androgene ulterioare care apar (Figura 23-7).

FIGURA 23-7 Mecanismul acţiunii androgenilor. (DHT, dihidrotestosteron; Rc, receptor citoplasmatic, care devine receptorul nuclear, Rn, în nucleu; T, testosteron.) (Redesenat, cu permisiunea, din Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ed. a 10-a McGraw-Hill, 2017.)

La făt, androgenii sunt necesari pentru diferenţierea şi dezvoltarea normală a organelor genitale masculine interne şi externe. În timpul pubertăţii, androgenii sunt necesari pentru creşterea normală a structurilor genitale masculine, inclusiv scrotul, epididimul, canalele deferente, veziculele seminale, prostata şi penisul. În timpul adolescenţei, androgenii şi estrogenii provoacă creşterea rapidă a muşchilor scheletici şi a oaselor. Androgenii sunt, de asemenea, responsabili pentru dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare rezumate în Tabelul 23-2. În timpul vieţii adulte, androgenii sunt necesari pentru funcţia reproductivă normală masculină. Mai exact, androgenii stimulează eritropoieza, păstrează structura osoasă şi masa musculară şi menţin libidoul şi funcţia erectilă.

TABELUL 23—2 Dezvoltarea pubertară a caracteristicilor sexuale secundare masculine.

Modificat, cu permisiunea, de la Barrett KE et al. Revizuirea lui Ganong despre Medica! Fiziologie, ed. 25. McGraw-Hill, 2016.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este scopul joncţiunilor strânse ale tubului seminifer?

Care sunt rolurile celor două populaţii de celule majore din testicul, celulele Leydig şi celulele Sertoli?

Cum este reglată secreţia de testosteron?

Care sunt celulele ţintă ale hormonului luteinizant (LH) şi hormonului foliculostimulant (FSH)?

Care sunt concentraţiile relative de testosteron în circulaţia periferică şi în ţesutul testicular?

Descrieţi succesiunea evenimentelor care duc la şi în timpul ejaculării.

Cum se creează estradiolul la bărbaţi? 8. Care sunt efectele androgenilor?

FIZIOLOGIA TULBURĂRILOR SELECTATE ALE APARATULUI REPRODUCTIV MASCULIN

INFERTILITATEA MASCULINĂ

Pentru ca concepţia să aibă loc, spermatogeneza trebuie să fie normală, iar glandele accesorii seminale trebuie să producă fluide seminale. Conductele pentru transportul

spermei trebuie să fie, de asemenea, permeabile, iar ejacularea trebuie să aibă loc, astfel încât spermatozoizii să poată fi livrați în apropierea colului uterin al femelei. În continuare, spermatozoizii trebuie să poată călători către trompele uterine și trebuie să sufere modificări funcționale care să le permită fuzionarea cu oolema (membrana plasmatică a ovocitului). Orice defect al acestor mecanisme poate duce la infertilitate.

Infertilitatea este definită ca incapacitatea unui cuplu de a rămâne însărcinată în ciuda contactului sexual neprotejat pentru o perioadă mai mare de 12 luni. Aproximativ 15% din toate cuplurile sunt infertile. Se constată că bărbații sunt singurii responsabili pentru 20-30% din cazurile de infertilitate și contribuie la 50% din cazuri în ansamblu. În ciuda acestui fapt, evaluarea partenerului de sex masculin este adesea neglijată, în principal din cauza ratelor ridicate de sarcină care pot fi atinse prin tehnici de reproducere asistată (ART). Această practică este nefericită, deoarece infertilitatea masculină poate fi adesea vindecată, scutind partenera de tratamentul extins și costul ART. În plus, dovezile sugerează că procedurile ART pot fi asociate cu riscuri crescute atât pentru mamă, cât și pentru copil, în parte din cauza creșterii nașterilor multiple. În cele din urmă, neglijarea examinării corecte a bărbatului infertil riscă să treci cu vederea afecțiuni grave, cum ar fi cancerul testicular, care poate coexista cu infertilitatea.

Infertilitatea masculină poate fi împărțită în forme pretesticulare, testiculare și posttesticulare. Tabelul 23-3 oferă o listă cuprinzătoare a etiologiilor; Tabelul 23-4 enumeră cauzele genetice ale infertilității masculine; iar Tabelul 23-5 enumeră cauzele atrofiei testiculare.

TABELUL 23—3 Etiologia infertilității masculine.

FSH, hormon foliculo-stimulator; LH, hormon luteinizant.

TABELUL 23—4 Tulburări cromozomiale și genetice care cauzează infertilitate masculină.

AR, receptor de androgeni; AZF, factor de azoospermie; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; SCOS, sindromul numai al celulelor Sertoli.

TABELUL 23-5 Cauzele atrofiei testiculare.

traume

Torsiunea testiculară

Hipopituitarismul

Criptorhidia

Sindromul Klinefelter (47,XXY)

Alcoolism și ciroză

Infecție (de exemplu, orhită la oreion, epididimita gonococică)

Malnutriţie şi caşexie

Radiaţia

Obstrucţie la scurgerea materialului seminal

Îmbătrânire

Medicamente (de exemplu, terapia cu estrogeni pentru cancerul de prostată)

Modificat, cu permisiune, din Chandrasoma P et al, Cornete Pathology, ed. a III-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copydght © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.

A. Cauze pretesticulare

Cauzele pretesticulare ale infertilităţii provin fie din hipotalamus (GnRH), fie din hipofizar (LH şi FSH). Aceste endocrinopatii sunt cel mai adesea cauzate de mutaţii ale genelor implicate în biosinteza hormonilor, factorilor de creştere sau receptorilor şi căilor asociate de transducţie a semnalului. Deficienţele au ca rezultat o pierdere a producţiei intratesticulare de testosteron şi încetarea spermatogenezei.

Hipogonadismul hipogonadotrop este o cauză mai puţin frecventă a infertilităţii masculine, dar este important de recunoscut deoarece poate fi iniţiată terapia de substituţie. Afecţiunea este caracterizată fie de producţia redusă de GnRH, care determină scăderea nivelurilor circulante de FSH şi LH, fie de tulburări rare ale hipofizarului (cu GnRH normal) care duc la deficienţe primare de FSH şi/sau LH. Aceste defecte au ca rezultat o secreţie deficitară de androgeni şi spermatogeneză.

Tulburările care au ca rezultat sinteza şi eliberarea anormale de GnRH sunt cel mai adesea cauzate de mutaţii, deleţii mici sau expansiuni polimorfe în cadrul genelor implicate în reglarea dezvoltării şi funcţiei sexuale. Tulburările sintezei şi eliberării GnRH pot fi cauzate şi de tumorile hipotalamice. Tulburările fără o cauză cunoscută sunt denumite hipogonadism hipogonadotrop idiopatic. Bărbaţii care suferă de deficienţe de GnRH au testicule ferme prepubertale şi un penis mic.

Sindromul Kallmann este un sindrom de olfactiv defectuos cu hipogonadism hipogonadotrop cauzat de migrarea olfactiva şi axonală GnRH eşuată în timpul dezvoltării fetale. Acest lucru este cauzat de o mutaţie a genei KALIG1 pe Xp22.3. Are ca rezultat o deficienţă a secreţiei de GnRH şi, în consecinţă, eşecul iniţierii pubertale împreună cu anosmie sau hiposmie. În plus, pacienţii tind să fie înalţi şi pot prezenta surditate congenitală, asimetrie a craniului şi a feţei, despicătură de palat, disfuncţie cerebeloasă, criptorhidie sau anomalii renale. Totuşi, unii pacienţi cu sindrom Kallmann prezintă doar deficit izolat de gonadotropină, manifestându-se ca infertilitate.

Alte cauze ale insuficienței pubertale includ mutații ale peptidei kisspeptin hipotalamice sau ale receptorului său înrudit, GPR54. Cu implicații clinice pentru diagnosticul și tratamentul infertilității și a tulburărilor asociate, această pereche de ligandreceptori s-a dovedit a fi unul dintre mediatorii cheie ai debutului pubertal.

Mutațiile genei Dax1 legate de X sunt asociate cu hipogonadism hipogonadotrop și hipoplazie suprarenală congenitală. Dax1 este un receptor nuclear care joacă un rol critic în dezvoltarea hipotalamusului, hipofizei, suprarenalei și gonadelor.

Mutațiile receptorului GnRH sunt, de asemenea, asociate cu hipogonadism hipogonadotrop. Receptorul GnRH este un receptor cuplat cu proteina G pentru GnRH. Pacienții cu mutații GnRH se confruntă cu un spectru de disfuncție de reproducere de la hipogonadism parțial până la complet.

Mutațiile din gena PC1 sau convertaza-1 sunt asociate cu hipogonadismul hipogonadotrop în conjuncție cu obezitatea și diabetul zaharat. PC1 este esențială în scindarea mai multor propeptide la hormonul lor peptidic activ. Se crede că gena PC1 are un rol în secreția și eliberarea GnRH.

Sindromul Prader-Willi este cauzat fie de mutații, fie deleții ale unui locus specific din cromozomul 15 patern sau, mai rar, de disomia uniparentală maternă (două copii materne) ale acestui locus. Simptomele includ obezitatea, retardul mintal ușor sau moderat, hipotonia infantilă și hipogonadismul hipogonadotrop.

Hemocromatoza este asociată cu hipogonadism hipogonadotrop tratabil; unii bărbați cu hemocromatoză dezvoltă insuficiență testiculară primară.

LH sau FSH inactiv din punct de vedere biologic poate rezulta din mutații genetice fie ale hormonilor, fie ale receptorilor acestora. Mutațiile au ca rezultat un spectru de disfuncție care variază de la hipogonadism până la eșecul complet de virilizare.

Leziunile de masă pituitară sunt mai puțin frecvente, dar sunt cauze recunoscute de hipogonadism hipogonadotrop și infertilitate masculină. Astfel de leziuni interferează cu eliberarea de LH și FSH, fie prin comprimarea directă a sistemului portal, fie prin scăderea secreției acestor gonadotropine.

În hiperprolactinemie, nivelul crescut de prolactină seric provoacă hipogonadism deoarece interferează cu eliberarea pulsatilă normală a GnRH. Adenoamele hipofizare pot provoca hiperprolactinemie (datorită compresiei infundibulare și inhibarea rezultată a dopaminei hipotalamice care inhibă tonic sinteza și secreția de prolactină), împreună cu dureri de cap și afectarea câmpului vizual (datorită comprimării directe a chiasmei optice). Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pot provoca, de asemenea, hiperprolactinemie.

Spermatogeneza depinde de o concentrație mare de androgeni. Deficiențele genetice ale enzimelor steroidogene pot duce la defecte combinate ale mai multor hormoni steroizi, inclusiv testosteron și/sau DHT. Deficiența de androgeni duce la un spectru de anomalii

fenotipice, de la virilizare incompletă până la genitale complet feminizate şi testiculele criptorhide. Alternativ, în hiperplazia suprarenală congenitală, alterarea sintezei corticosteroizilor şi a steroizilor androgeni determină adesea creşteri dependente de ACTH ale androgenilor suprarenale (vezi capitolul 21).

Receptorul de androgen legat de X (AR) este un receptor de steroizi nuclear care este activat în mod clasic la legarea androgenilor pentru a facilita activarea transcripţională a unei multitudini de gene ţintă. Sindroamele de insensibilitate la androgeni rezultă din mutaţii ale structurii şi/sau funcţiei AR. Pierderea completă a funcţiei AR are ca rezultat feminizarea completă a indivizilor 46,XY. Deoarece testosteronul este transformat în estradiol prin aromatizare periferică, nivelurile de estradiol sunt de obicei crescute şi feminizarea are loc într-un mod similar cu cel al femeilor XX normale în momentul pubertăţii. În cazurile mai puţin severe, spectrul fenotipic variază de la infertilitate masculină simplă la organe genitale ambigue şi hipospadias.

Tulburările tiroidiene pot influenţa şi fertilitatea, deşi mecanismele exacte nu sunt pe deplin elucidate. Hipotiroidismul poate provoca tulburări în producţia şi metabolismul androgenilor, influenţând astfel indirect fertilitatea. De asemenea, poate duce la ejaculare întârziată, care, în cazuri rare, poate inhiba apariţia sarcinilor naturale. Pe de altă parte, hipertiroidismul poate duce la creşterea stresului oxidativ şi la deteriorarea ulterioară a ţesutului testicular sau a celulelor spermatozoizilor în curs de dezvoltare.

Abuzul de steroizi anabolizanţi are ca rezultat feedback negativ la nivelul hipotalamusului şi hipofizarului, iar eliberarea de LH şi FSH este redusă. Aceasta, la rândul său, dezactivează producţia de testosteron endogen şi spermatogeneza, deoarece spermatogeneza normală necesită atât FSH, cât şi testosteron intratesticular adecvat. Scăderea dimensiunii testiculelor şi ginecomastie pot fi observate şi în asociere cu abuzul de lungă durată de steroizi anabolizanţi. Amploarea şi reversibilitatea acestor efecte dăunătoare depind de doză şi durata de utilizare. Funcţia hormonală normală revine de obicei după întreruperea acestor agenţi.

Deşi subiectul este încă controversat, datele emergente sugerează că obezitatea poate reduce fertilitatea masculină. Creşterea indicelui de masă corporală (IMC) este corelată cu scăderea fertilităţii masculine. Efectele dăunătoare ale creşterii masei adipoase pot fi mediate printr-un număr de mecanisme diverse, inclusiv comorbidităţi legate de obezitate (de exemplu, diabet zaharat, boli de inimă), disfuncţie sexuală, tulburări endocrine şi posibil modificări epigenetice în spermatogeneză.

B. Cauze testiculare

O serie de afecţiuni afectează potenţialul spermatogen prin efecte directe asupra testiculelor.

Varicocelul este considerat cea mai frecventă cauză a subfertilităţii la bărbaţi. Termenul varicocel se referă la venele scrotale dilatate anormal. Un varicocel este prezent la aproximativ 15% din populaţia masculină normală, dar la aproximativ 40% dintre bărbaţii care se prezintă cu infertilitate.

Posibilele mecanisme patogenice în formarea varicocelului includ configuraţia anatomică a venei spermatice interne stângi, valve incompetente sau absente şi potenţialul de compresie parţială a venei renale stângi între aortă şi artera mezenterică superioară. Un varicocel acut poate fi cauzat şi de afecţiunile maligne retroperitoneale care comprimă sistemul venos.

Varicocelul este asociat cu afectarea spermatogenezei printr-unul din mai multe mecanisme: creşterea temperaturii scrotale, modificări ale fluxului sanguin testicular, scăderea dimensiunii testiculare, acumularea de metaboliţi steroizi suprarenali, stres oxidativ crescut (care poate deteriora integritatea membranei celulare sau poate provoca leziuni ADN) şi modificări ale axei hipotalamo-hipofizo-gonadal, ducând la scăderea nivelului seric de testosteron. Fiziopatologia spermatogenezei afectate este probabil multifactorială în multe cazuri.

Mai multe studii au arătat scăderea calităţii spermei şi creşterea leziunilor ADN-ului spermatozoizilor la pacienţii cu varicocel, comparativ cu martorii normali. Mai mult, acumularea datelor indică îmbunătăţirea atât a parametrilor spermei, cât şi a ratelor de sarcină cu repararea varicocelului.

Tulburările genetice sunt caracterizate ca (a) anomalii ale cromozomilor întregi (anomalii ale cariotipului); (b) deleţii ale unor zone specifice ale cromozomilor; sau (c) mutaţii specifice în cadrul genelor. Aceste tulburări pot altera spermatogeneza şi pot afecta dezvoltarea normală a tractului genital, scăzând astfel capacitatea de fertilizare.

Defectele cromozomiale sunt clasificate fie numerice, fie structurale. Anomaliile cromozomilor numerice includ ştergerea sau duplicarea cromozomilor întregi. Anomaliile cromozomiale structurale includ ştergerea, inversarea sau duplicarea unei porţiuni a unui cromozom sau translocarea unei părţi a unui cromozom într-un alt cromozom. Pot fi afectaţi atât cromozomii autozomici, cât şi cromozomii sexuali. Astfel de anomalii apar cu o frecvenţă mult mai mare la bărbaţii infertili decât în populaţia generală. Aproximativ 1 din 20 de bărbaţi infertili are o anomalie cromozomială, iar majoritatea acestor cazuri implică un cromozom sexual. Aceşti bărbaţi sunt de obicei azoospermici sau sever oligospermici.

Sindromul Klinefelter (47,XXY) este cea mai frecventă tulburare cromozomială asociată cu infertilitatea. Pacienţii cu sindrom Klinefelter sunt sever oligospermici sau azoospermici. Fenotipul bărbaţilor cu sindrom Klinefelter variază, dar poate include creşterea înălţimii, distribuţia părului feminin, ginecomastie, un nivel scăzut de inteligenţă, diabet zaharat, obezitate, o incidenţă crescută a leucemiei şi a tumorilor cu celule germinale extragonadale neseminomatoase, testicule mici şi ferme şi infertilitate. Studiile de laborator arată creşterea FSH-ului seric, a estradiolului seric normal sau crescut şi a testosteronului seric normal sau scăzut (cu

tendința de a scădea odată cu vârsta). Funcția celulelor Leydig este de obicei afectată la bărbații cu sindrom Klinefelter. Pacienții cu sindrom Klinefelter care sunt mozaicuri cu 46,XY/47,XXY au un fenotip mai puțin sever, cu o producție variabilă de spermatozoizi.

Există și alte defecte cromozomiale mai puțin frecvente. Majoritatea pacienților cu disgeneză gonadală mixtă au un cariotip mozaic de 45,X/46,XY, dar alții au un 46,XY normal. Persoanele afectate pot avea organe genitale masculine, feminine sau ambigue; gonade cu dungi; sau testicule normale. Sindromul XX masculin (46,XX) este cauzat de translocarea genei de determinare a sexului SRY de la cromozomul Y patern în X patern al urmașilor, ducând la dezvoltarea „normală" a testiculelor la fătul XX, dar o lipsă a tuturor genelor spermatogene care se găsesc în mod normal pe cromozomul Y. Sindromul masculin XYY (47,XYY) se caracterizează prin scăderea inteligenței, comportament antisocial, o incidență crescută a leucemiei și afectarea spermatogenezei.

Microdeleţiile cromozomului Y s-au dovedit a fi de mare importanţă în infertilitatea masculină. Braţul lung al cromozomului Y conţine gene critice pentru spermatogeneză (Figura 23-8). Genele mutate cel mai adesea la pacienţii cu spermatogeneză defectuoasă se găsesc în regiunea factorului de azoospermie (AZF), unde există trei intervale care nu se suprapun (AZFa, AZFb şi AZFc). Microdeleţiile cromozomului Y sunt detectate prin maparea bazată pe reacţia în lanţ a polimerazei a markerilor moleculari şi a genelor. Regiunea cel mai frecvent ştearsă este AZFc (-60% din deleţiile cromozomului Y), urmată de AZFb (35%) şi AZFa (5%). De asemenea, pot exista ştergeri mari care se întind pe mai multe regiuni.

FIGURA 23—8 Reprezentare schematică a zonelor responsabile de infertilitatea masculină pe braţul lung al cromozomului Y (Yq). (Redesenat, cu permisiune, din lammarrone E et al. Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17:211. Copyright © Elsevier.)

Microdeleţiile din regiunea AZF sunt responsabile pentru azoospermie sau oligozoospermie severă (concentraţii de spermatozoizi mai mici de 5 milioane/mL). Se estimează că astfel de microdeleţii AZF reprezintă aproximativ 7-10% din infertilitatea factorului masculin. Bărbaţii afectaţi nu au alte anomalii fenotipice.

Dintre bărbaţii cu microdeleţii în regiunea AZFc a cromozomului Y, 70% au încă o producţie suficientă de spermă pentru a permite extracţia spermatozoizilor prin biopsie de testicul. Dacă spermatozoizii sunt obţinuţi de la pacienţii cu deleţia Y, aceştia pot fi utilizaţi pentru fertilizarea in vitro (FIV), dar deleţia şi infertilitatea sunt transmise descendenţilor de sex masculin. Bărbaţii cu microdeleţii în regiunile AZFb şi AZFa nu au spermatozoizi la biopsia testiculară.

Criptorhidia este termenul folosit atunci când coborârea testiculară nu decurge normal în timpul dezvoltării, iar testiculul rămâne în cavitatea abdominală sau inghinal. Prevalența criptorhidiei este de aproximativ 3% la nou-născuții la termen, dar doar 1-2% până la vârsta de 6 luni. Aproximativ 85% din cazurile de criptorhidie sunt unilaterale.

Eșecul coborârii testiculare normale poate duce la spermatogeneză afectată.

Fără tratament, 50-70% dintre bărbații criptorhide unilateral vor fi oligospermici sau azoospermici, iar aproape 100% dintre bărbații criptorhide bilaterali vor fi azoospermici.

De asemenea, s-a postulat că expunerea la toxine cauzează defecte în spermatogeneză. Deși au fost suspectate numeroase substanțe și ocupații, dimensiunea inadecvată a eșantionului de studiu și factorii de confuzie fac relațiile cauzale dificil de confirmat.

Diferitele populații de celule germinale prezintă sensibilități unice la diferite toxine. Spermatogoniile sunt situate în afara barierei sânge-testicul și sunt expuse la orice toxine din lichidul interstițial. Dimpotrivă, spermatocitele și spermatidele sunt situate în interiorul barierei sânge-testiculare, ceea ce le oferă o oarecare protecție. Toxinele care rănesc celulele Sertoli pot afecta, de asemenea, spermatogeneza, în timp ce leziunile celulelor Leydig pot reduce nivelul de testosteron. Toxinele pot interfera, de asemenea, cu echilibrul hormonal, provocând modificări ale legării receptorilor de androgeni sau gonadotropine, modificări ale nivelurilor circulante ale gonadotropinei și modificări ale metabolismului androgenilor. Efectele toxinelor pot fi reversibile dacă agenții sunt îndepărtați înainte de apariția azoospermiei.

Fumatul a fost asociat cu o reducere a numărului de spermatozoizi și a motilității și o creștere a formelor anormale. Fumatul de țigară poate provoca, de asemenea, deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor. O meta-analiză a 21 de studii care examinează efectele fumatului de țigară asupra calității spermei a arătat că fumatul a scăzut concentrația spermatozoizilor cu 13-17% în 7 studii, dar nu a avut un rezultat spermatogen advers în 14 studii. Prin urmare, rămâne controversat dacă fumatul scade efectiv ratele de fertilitate masculină.

De asemenea, controversat este dacă fumatul pasiv de la un partener de sex masculin poate afecta fertilitatea feminină. Există, totuși, unele dovezi că fumatul matern poate fi legat de scăderea numărului de spermatozoizi la descendenții de sex masculin. În cele din urmă, riscul de a dezvolta disfuncție erectilă este aproape dublat pentru fumători în comparație cu nefumătorii, iar acest lucru poate limita fertilitatea masculină.

Temperaturile testiculare sunt cu aproximativ 2°C sub temperatura corpului, iar spermatogeneza depinde de această temperatură mai rece. Factori precum îmbrăcămintea, stilul de viață, sezonul și febra pot cauza creșteri ale temperaturii scrotale. Creșterile temperaturii scrotale reduc cantitatea și calitatea spermei.

Chimioterapia şi radioterapia, utilizate la bărbaţii cu cancer testicular, boala Hodgkin sau leucemie, sunt gonadotoxine puternice. De exemplu, atât radioterapia, cât şi chimioterapia pot provoca leziuni ale epiteliului germinativ, iar spermatogeneza nu se poate recupera. Prin urmare, se recomandă ca pacienţii să îşi păstreze materialul seminal înainte de o astfel de terapie. Dacă calitatea materialului seminal este bună, specimenele pot fi păstrate în alicote suficient de mari pentru inseminarea intrauterină. Dacă este disponibil doar un singur specimen, proba trebuie împărţită în alicote mai mici care pot fi utilizate pentru FIV sau injectarea intracitoplasmatică a spermei.

Dacă pacienţii care primesc chimioterapie rămân azoospermici după recuperarea de la cancer, există încă o şansă semnificativă (41% într-un studiu) ca sperma să poată fi obţinută prin extracţia testiculară a spermei pentru FIV sau injectare intracitoplasmatică de spermă.

Infecţiile testiculare sau epididimale pot duce la infertilitate. De exemplu, deşi oreionul este în general o boală autolimitată la copii, oreionul poate duce la orhită la bărbaţii postpubertali. Necroza din umflarea acută şi creşterea presiunii intratesticulare poate provoca atrofie testiculară permanentă şi infertilitate.

Epididimita poate duce la cicatrizarea tubilor şi la obstrucţia fluxului de spermă (discutat mai jos). În absenţa obstrucţiei ductale, însă, rolul infecţiei în provocarea infertilităţii este controversat. Efectele potenţiale dăunătoare ale infecţiei asupra fertilităţii masculine includ scăderea spermatogenezei, scăderea barierei sânge-testicul care duce la autoimunitatea spermatozoizilor şi stresul oxidativ seminal datorat creşterii nivelului de oxidant din lichidul seminal sau scăderii nivelului de antioxidant din lichidul seminal. Cu toate acestea, astfel de efecte nu au fost niciodată dovedite în mod concludent.

Torsiunea cordonului spermatic cu întreruperea fluxului sanguin testicular are ca rezultat o durere testiculară acută, intensă. Dacă nu este tratată, absenţa fluxului sanguin după 4-6 ore de torsiune provoacă daune ireparabile. Torsiunea poate induce, de asemenea, autoimunitatea spermatozoizilor din cauza defalcării barierei sânge-testicul în timpul evenimentului ischemic.

Traumatismele testiculare pot duce la edem scrotal sau testicular, hematom, hematocel, hidrocel, torsiune, fractură sau ruptură. Acestea pot duce la atrofie testiculară, precum şi la dezvoltarea de anticorpi antisperma. Atât în ruptura testiculară, cât şi în torsiune, este necesară o intervenţie chirurgicală precoce pentru a asigura salvarea testiculară. Testiculul rupt poate fi restaurat la până la 90% dintre pacienţi dacă ruptura este tratată în 72 de ore, dar torsiunea testiculului trebuie tratată în 6 ore pentru a obţine un rezultat similar.

Cauze posttesticulare

Obstrucţia ductală poate apărea oriunde de-a lungul sistemului reproducător masculin, iar rezultatele analizei spermei variază în funcţie de locul obstrucţiei.

Obstrucţia completă a canalului ejaculator are ca rezultat un ejaculat cu volum redus, acid, fructozonegativ. Obstrucţia vaselor sau a epididimidelor are ca rezultat un ejaculat normal, alcalin, fructozo-pozitiv. Bărbaţii cu obstrucţie ductală ca singura cauză a infertilităţii au niveluri normale de testosteron seric şi FSH.

Obstrucţia este fie congenitală, fie dobândită. Cauzele congenitale includ atrezia sau stenoza congenitală a canalelor ejaculatoare şi chisturile canalelor utriculare sau mulleriane şi Wolff. Obstrucţia vasală dobândită poate fi cauzată de o intervenţie chirurgicală inghinală sau pelviană, dar este cel mai frecvent rezultatul unei vasectomii. Obstrucţia epididimală poate fi cauzată de intervenţii chirurgicale scrotale sau epididimita. Epididimita este o inflamaţie cauzată cel mai frecvent de infecţie. La bărbaţii cu vârsta sub 35 de ani, cei mai frecventi agenţi patogeni sunt organismele cu transmitere sexuală Chlamydia trachomatis şi Neisseria gonorrhoeae. La copiii mici şi la bărbaţii mai în vârstă, cel mai frecvent agent patogen este Escherichia coli. Epididimita la un copil impune excluderea unei anomalii ale tractului urinar.

Absenţa bilaterală congenitală a canalului deferent (CBAVD) face parte din spectrul fenotipic al fibrozei chistice (FC). CF este o boală autosomal recesivă şi aproximativ 1 din 25 de caucazieni sunt purtători heterozigoţi. Mutaţiile genei de reglare a conductanţei transmembranare a fibrozei chistice (CFTR) cauzează boala; au fost identificate peste 500 de astfel de mutaţii. CBAVD apare la 1-2% dintre bărbaţii infertili, ceea ce o face cea mai frecventă anomalie congenitală a sistemului de conducte Wolfian. Deşi majoritatea pacienţilor cu CF clasică poartă mutaţii severe la ambii loci genei CFTR, pacienţii cu CBAVD pot avea o mutaţie severă doar la o genă CFTR, cuplată cu o mutaţie minoră în cealaltă, sau mutaţii minore la ambii loci. Bărbaţii cu CBAVD au, de asemenea, vezicule seminale şi canale ejaculatoare hipoplazice, nefuncţionale, precum şi resturi de epididim compuse frecvent doar din regiunile caput, care sunt ferme şi destinse. Alte manifestări ale FC, cum ar fi disfuncţia pulmonară, pancreatică şi gastrointestinală, sunt de obicei absente.

Cu toate acestea, spermatogeneza nu este afectată la aceşti pacienţi şi pot fi supuşi unor proceduri de recuperare a spermatozoizilor şi pot avea sperma lor folosită în ART. Pentru a diminua posibilitatea de a transmite CF la descendenţi, bărbaţii cu CBAVD şi partenerii lor ar trebui să fie îndrumaţi la consiliere genetică şi să fie testaţi pentru mutaţii CFTR înainte de a continua cu extragerea spermei şi FIV.

S-a constatat, de asemenea, că bărbaţii cu obstrucţie epididimală idiopatică au o incidenţă crescută a mutaţiilor CF şi, probabil, reprezintă pur şi simplu o variantă de fenotip de la pacientul cu CBAVD clasic. Aceşti bărbaţi ar trebui, de asemenea, să fie supuşi testării CF înainte de aspiraţia epididimală a spermatozoizilor sau intervenţia chirurgicală reconstructivă. În cele din urmă, pacienţii care prezintă o absenţă unilaterală a canalului deferent sunt, de asemenea, expuşi riscului de mutaţii şi ar trebui să fie supuşi analizei genei CFTR.

Obstrucţia canalului ejaculator este o cauză mai puţin frecventă a infertilităţii masculine, reprezentând aproximativ 1% din cazuri. Majoritatea cazurilor sunt bilaterale din cauza apropierii strânse a ostiilor ambelor canale ejaculatoare. Afecţiunea poate fi congenitală sau dobândită. Ocazional, obstrucţia congenitală izolată a canalului ejaculator poate fi asociată cu mutaţii CFTR, iar screening-ul genetic este adecvat. Cazurile dobândite pot fi cauzate de infecţii genito-urinale, intervenţii chirurgicale pelvine, traumatisme uretrale, prostatita cronică sau secreţii inspiciate în canalele ejaculatoare care provoacă calculi. Chisturile utriculare pot obstructiona, de asemenea, canalele ejaculatoare.

Simptomele obstrucţiei canalului ejaculator includ infertilitate, scăderea volumului ejaculatului, scăderea forţei ejaculatorii, hematospermie, durere cu ejaculare şi disurie. Examenul fizic al pacienţilor cu obstrucţie a canalului ejaculator este de obicei normal. Cu toate acestea, unii pot avea o veziculă sau o masă seminal palpabilă la examenul rectal sau sensibilitate prostatică sau epididimală.

Din punct de vedere clinic, obstrucţia canalului ejaculator trebuie luată în considerare la pacienţii cu azoospermie, volum scăzut de ejaculat, absenţă a fructozei în ejaculat şi profiluri hormonale normale. Ecografia transrectală (TRUS) a condus la identificarea pacienţilor cu dilatarea veziculelor seminale sau chisturi genito-urinare care determină reducerea volumului ejaculator cu oligospermie sau azoospermie.

De asemenea, a fost recunoscută obstrucţia parţială a canalului ejaculator. Pacienţii afectaţi au ejaculat cu volum redus şi calitate variabilă a spermei. Din păcate, calitatea spermei se poate înrăutăţi după încercarea unei intervenţii chirurgicale corective. Aspiraţia veziculelor seminale după ejaculare poate ajuta la diagnosticarea obstrucţiei parţiale a canalului ejaculator.

Infertilitatea imunologică poate rezulta dintr-o breşă a barierei sânge-testicul, expunând spermatozoizii maturi la sistemul imunitar cu formarea de anticorpi antisperma. Aceşti anticorpi pot fi prezenţi în sânge sau în lichidele seminale. Factorii de risc pentru formarea anticorpilor antispermatici includ traumatisme la nivelul testiculelor, epididimita, absenţa congenitală a canalului deferent şi vasectomia. Poate fi cauzată şi de dereglarea activităţilor imunosupresoare normale din tractul reproducător masculin. Anticorpii antisperma se găsesc la 5-10% dintre cuplurile infertile, dar sunt prezenţi şi la 1-3% dintre bărbaţii fertili. Anticorpii antispermatici reacţionează cu toate regiunile majore ale spermatozoizilor şi pot afecta motilitatea spermatozoizilor, penetrarea spermatozoizilor prin mucusul cervical, reacţia acrozomală şi interacţiunile spermatozoid-ovocit şi fertilizarea.

Nivelurile ridicate de anticorpi antispermatici circulanţi pot reduce probabilitatea unui rezultat de succes al tratamentului prin act sexual, inseminare intrauterină sau FIV. Cu toate acestea, dacă injecţia intracitoplasmatică de spermă este utilizată împreună cu FIV, anticorpii antisperma nu au un efect negativ asupra rezultatului procedurii.

Tulburările de ejaculare sunt cauze mai puțin frecvente, dar importante ale infertilității masculine. Tulburările pot fi împărțite în ejaculare precoce, anejaculare și ejaculare retrogradă.

Ejacularea precoce este incapacitatea de a controla ejacularea pentru o perioadă de timp satisfăcătoare în timpul actului sexual. S-a raportat că afecțiunea afectează până la 31% dintre bărbații cu vârsta cuprinsă între 18 și 59 de ani. Ejacularea precoce provoacă suferință ca disfuncție sexuală pentru ambii parteneri, dar rareori duce la infertilitate, deoarece ejacularea are loc de obicei intravaginal.

Anejacularea descrie absența completă a emisiei seminale în uretra posterioară. Adevărata anejaculare este întotdeauna legată de disfuncția sistemului nervos central sau periferic sau de medicamente. Orgasmul (climaxul) poate fi atins sau nu. Leziunea măduvei spinării este cea mai frecventă cauză neurologică a anejaculării, chiar dacă mulți bărbați cu leziuni ale măduvei spinării au erecții reflexe și o oarecare capacitate pentru actul sexual vaginal. Anomaliile congenitale ale coloanei vertebrale, cum ar fi spina bifida, și alte afecțiuni neurologice care afectează funcția măduvei spinării sau fluxul simpatic al acesteia (scleroză în plăci, mielita transversală, leziuni ale coloanei vertebrale vasculare) pot afecta, de asemenea, ejacularea. Aceste tulburări seamănă cu grupul de leziuni ale măduvei spinării în disfuncția lor. Chirurgia periaortică sau pelviană, inclusiv disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali, poate afecta nervii și poate provoca disfuncție ejaculatoare. În cele din urmă, bărbații cu diabet zaharat sunt expuși riscului de neuropatie, care poate afecta funcția ejaculatoare. În mod obișnuit, bărbații cu neuropatie diabetică dezvoltă disfuncția ejaculatoare într-un mod lent progresiv, trecând de la o cantitate scăzută de ejaculare la ejaculare retrogradă la anejaculare. Ca și în cazul altor complicații pe termen lung ale diabetului, această afecțiune este legată de un control slab al zahărului din sânge. Mai multe clase de medicamente sunt, de asemenea, potențial responsabile pentru anejaculare: blocante a-adrenergice, antipsihotice și antidepresive. Anejacularea poate fi, de asemenea, psihogenă sau idiopatică.

Ejacularea retrogradă reprezintă 0,3-2% din cazurile de infertilitate masculină. Este cauzată de o disfuncție în închiderea gâtului vezicii urinare care are ca rezultat absența totală sau parțială a ejaculării antegrade. În această stare, odată cu ejacularea, ejaculatul se varsă în vezică, calea de cea mai mică rezistență. Deoarece închiderea colului vezicii urinare este controlată de neuronii adrenergici ai sistemului nervos simpatic, afecțiunea poate fi cauzată de aceleași condiții ca și anejacularea neurogenă: disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali, diabet zaharat, intervenția chirurgicală a colului vezical și rezecția transuretrală a prostatei (TURP). Afecțiunea poate fi, de asemenea, idiopatică. Medicamentele care pot provoca ejaculare retrogradă includ antagoniștii receptorilor adrenergici ^, antipsihoticele și antidepresivele.

Ejacularea retrogradă este diagnosticată atunci când, după emisia absentă sau intermitentă de ejaculare în timpul ejaculării, spermatozoizii se găsesc în urina vezicii urinare, care poate fi tulbure. Pacienţii experimentează de obicei un orgasm normal sau uşor scăzut, dar pot observa o ejaculare „uscă".

Oligospermie idiopatică

În ciuda progreselor în diagnosticul molecular, patofiziologia eşecului spermatogen rămâne necunoscută la mulţi bărbaţi infertili. În astfel de cazuri, infertilitatea este clasificată ca fiind idiopatică. Deşi, cercetările sunt încă necesare în zonă, acum se crede că multe astfel de cazuri sunt cauzate de modificări genetice necunoscute sau modificări epigenetice complexe, cum ar fi metilarea ADN-ului şi modificările cozii histonelor. ART-urile sunt cea mai bună opţiune de tratament pentru pacienţii cu oligospermie idiopatică.

Patologie

Probele de biopsie testiculară percutanată sau deschisă pot prezenta oricare dintre mai multe leziuni care implică întregul testicul sau doar o porţiune. Cea mai frecventă leziune este „oprirea maturizării", definită ca eşecul de a finaliza spermatogeneza dincolo de un anumit stadiu. Există modele de oprire timpurie şi tardivă, cu încetarea dezvoltării fie la spermatocitul primar, fie la stadiul spermatogonial al ciclului spermatogen. A doua leziune cea mai frecventă şi cea mai puţin severă este „hipospermatogeneza", în care sunt prezente toate etapele spermatogenezei, dar există o reducere a numărului de celule epiteliale germinale per tubul seminifer. Fibroza peritubulară poate fi prezentă. „Aplazia celulelor germinale" este o leziune mai severă, caracterizată printr-o absenţă completă a celulelor germinale, doar celulele Sertoli care căptuşesc tubii seminiferi (sindromul de numai celule Sertoli [SCOS]). Cea mai severă leziune (de exemplu, în sindromul Klinefelter) implică hialinizarea, fibroza şi scleroza tubulilor. Aceste constatări indică de obicei daune ireversibile.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt principalele categorii de cauze ale infertilităţii masculine? Nume

mai multe cauze specifice din fiecare categorie.

Din perspectiva sistemului reproducător masculin, ce paşi trebuie să apară pentru concepţie?

Care este valoarea testării pentru o mutaţie CFTR sau o microdeleţie a cromozomului Y?

Care este cea mai frecventă cauză a azoospermiei obstructive?

Manifestări clinice

Simptome şi semne

Un cuplu ar trebui să fie supus unei evaluări pentru infertilitate dacă sarcina nu reușește să apară în decurs de un an de la actul sexual regulat neprotejat. Evaluarea trebuie făcută înainte de un an dacă există factori de risc pentru infertilitate fie la bărbat, fie la femeie. De asemenea, o evaluare poate fi inițiată mai devreme dacă cuplul are o bună înțelegere a momentului ovulației și a avut mai mult decât simple încercări aleatorii de sarcină. Motivul inițierii unei examinări mai devreme decât mai târziu este că, cu cât un cuplu rămâne mai mult infertil, cu atât este mai puțin probabil ca tratamentul să funcționeze.

Evaluarea ar trebui să încerce să identifice o cauză subiacentă a infertilității pentru a iniția tratamentul sau ART sau pentru a recomanda inseminarea sau adopția donatorului. Evaluarea ar trebui să identifice, de asemenea, orice patologie subiacentă care necesită asistență medicală. Dacă cuplul urmează să se supună ART, o evaluare genetică a bărbatului infertil este importantă pentru a evita transferul eventualelor anomalii asupra copilului.

Evaluarea completă a bărbatului infertil ar trebui să conțină o anamneză, un examen fizic și teste de laborator, inclusiv analize de material seminal și evaluare endocrină.

Anamneză — Sunt necesare un istoric medical general complet și un istoric reproductiv complet.

În ceea ce privește istoricul reproductiv, se evaluează durata infertilității și informații despre tehnica coitală, frecvența și momentul. Deoarece spermatozoizii supraviețuiesc în tractul reproducător feminin aproximativ 2-5 zile, cel mai eficient moment pentru actul sexual este în primele 48 de ore după ovulație. Ratele de sarcină sunt cele mai mari cu actul sexual zilnic în această perioadă. Istoricul ar trebui să întrebe despre utilizarea lubrifianților, deoarece mulți dintre aceștia sunt spermicide. Pacientul este întrebat și despre funcția sexuală generală, inclusiv funcția erectilă și ejaculatorie.

Istoricul medical general trebuie să includă, de asemenea, istoricul de dezvoltare, inclusiv anomalii congenitale, boli ale copilăriei și dezvoltarea pubertală. Tratamentul pentru pubertate întârziată este evident important.

Trebuie notate informațiile despre boli medicale sistemice, intervenții chirurgicale sau traume anterioare și infecții genito-urinale. Problemele respiratorii sunt deosebit de importante, deoarece există o corelație între afecțiunile sinopulmonare și infertilitate.

Operațiile anterioare pot avea un impact asupra fertilității. Orice intervenție chirurgicală pelviană poate întrerupe canalul deferent sau poate provoca disfuncție erectilă sau ejaculatorie neurogenă. Chirurgia retroperitoneală poate afecta emisia seminală din cauza leziunilor sistemului nervos simpatic. Repararea herniei poate provoca o leziune iatrogenă a canalului deferent.

Ar trebui enumerate medicamentele actuale și trecute. De un interes deosebit sunt alfa-blocantele, antidepresivele și steroizii anabolizanți, cum ar fi testosteronul și altele conținute în suplimentele alimentare. Trebuie evaluată posibila expunere la gonadotoxine. Pacientului trebuie să i se pună întrebări specifice cu privire la fumatul de țigări, consumul

de marijuana şi consumul excesiv de alcool, care pot suprima spermatogeneza. Istoricul familial ar trebui să includă întrebări referitoare la reproducere, hipogonadism, criptorhidie, defecte congenitale şi fibroza chistică.

Examenul fizic — Examenul fizic ar trebui să includă o evaluare generală, dar ar trebui să se concentreze şi pe caracteristicile sexuale secundare şi pe organele genitale.

Starea androgenului este evaluată prin evaluarea caracteristicilor sexuale secundare, inclusiv habitus-ul corpului, virilizarea, părul corporal şi ginecomastia. Penisul trebuie examinat pentru a căuta locaţia meatului uretral şi curbura penisului.

Examinarea organelor genitale se realizează prin palparea testiculelor cu pacientul în picioare. Dimensiunea testiculului este măsurată cu ajutorul şublerelor, orhidometrului sau ultrasunetelor. Testiculul adult normal este ovoid, măsoară 4-5 cm lungime şi 2-3 cm atât transversal cât şi anteroposterior şi are un volum mediu de cel puţin 20 ml. Testiculele mici indică cel mai probabil o spermatogeneză afectată, deoarece tubii seminiferi formează peste 90% din testicul. Dimensiunile anormale ale testiculelor sunt prezente la aproximativ două treimi dintre bărbaţii cu infertilitate. La bărbaţii cu defecte spermatogene severe, cum ar fi cei cu sindrom Klinefelter sau microdeleţii ale cromozomului Y, dimensiunea testiculului este cea a unui bărbat prepubertal.

Examenul ar trebui să identifice, de asemenea, prezenţa patologiei scrotale, inclusiv hidrocelul, spermatocelul, varicocelul şi herniile. Canalele deferente şi epididimul trebuie examinate pentru obstrucţie, manifestată prin indurarea şi mărirea acestor structuri. Examenul fizic poate evidenţia absenţa canalului deferent şi a epididimului. La astfel de pacienţi trebuie efectuată o ecografie renală deoarece ageneza vasală poate fi asociată cu anomalii renale.

Examinarea varicocelului trebuie făcută într-o cameră caldă pentru a permite relaxarea completă a peretelui scrotal. Pacientul trebuie examinat în picioare, în repaus şi din nou cu manevra Valsalva. Aproximativ 90% dintre varicocel sunt pe partea stângă. Varicocelul este clasificat de la 1 la 3. Cu pacientul în picioare, un varicocel de gradul 3 este uşor vizibil; un varicocel de gradul 2 este palpabil fără a utiliza manevra Valsalva; iar un varicocel de gradul 1 este palpabil doar cu manevra Valsalva. Pacientul trebuie examinat şi în poziţie culcat, pentru a se asigura că venele dilatate se prăbuşesc. Dacă rămân dilatate după asumarea unei poziţii în decubit, există o probabilitate mai mare de patologie retroperitoneală ca sursă a varicocelului şi este indicat un studiu imagistic. De asemenea, o diferenţă mare în diametrul cordonului spermatic între poziţiile în picioare şi decubit poate fi un indiciu că este prezent un varicocel.

Analiza materialului seminal - Colectarea materialului seminal trebuie făcută prin masturbare într-un recipient de sticlă, deoarece plasticul poate conţine substanţe chimice spermatocide. Instrucţiunile standard pentru colectarea materialului seminal includ abstinenţa timp de 2-3 zile. Perioadele mai lungi de abstinenţă duc la scăderea

motilităţii spermatozoizilor, iar perioadele mai scurte au ca rezultat un volum scăzut al spermei şi o concentraţie scăzută a spermei.

Analiza spermei oferă informaţii despre volumul şi concentraţia spermei, motilitatea şi morfologia. Aceste informaţii ajută la definirea severităţii factorului masculin în infertilitatea unui cuplu. Analiza spermei include, de asemenea, o examinare a spermatozoizilor şi a lichidului seminal. La bărbaţii normali, volumul ejaculatului este >1,5 ml sau mai mult, iar pH-ul normal al spermei este uşor alcalin (>7,2). Conform celor mai recente standarde ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, parametrii normali ai spermatozoizilor includ o concentraţie de spermatozoizi de >15 milioane de spermatozoizi/ml, o motilitate progresivă de >32% spermatozoizi mobili şi o morfologie normală de >44%. Motilitatea spermatozoizilor este definită ca procentul de spermatozoizi care se mişcă în 10 câmpuri aleatorii de mare putere. Morfologia spermatozoizilor este evaluată după criteriile Kruger, care împart spermatozoizii în morfologie normală şi anormală pe baza unui interval normal de peste 4%. Tabelul 23-6 oferă criterii standard de analiză a materialului seminal.

TABELUL 23—6 Analiza materialului seminal: Valori normale şi definiţii.

— Criteriu strict.

Date de la Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Valorile de referinţă ale variabilelor de material seminal. În: Manualul de laborator al OMS pentru examinarea spermei umane, ed. a 5-a. Organizaţia Mondială a Sănătăţii, 2010.

O analiză a spermei poate diagnostica 9 din 10 bărbaţi cu o calitate redusă a spermei. Cu toate acestea, deoarece calitatea materialului seminal variază în timp şi este adesea afectată de factori exogeni, o singură analiză a materialului seminal are specificitate scăzută. Prin urmare, se recomandă două până la trei teste la cel puţin o lună distanţă.

Dacă spermatozoizii sunt complet absenţi la analiza spermei, eşantionul trebuie centrifugat pentru a evalua numărul de spermatozoizi foarte scăzut. Găsirea oricărui spermatozoid exclude obstrucţia ductală completă şi absenţa completă a spermatogenezei. Dacă se observă un volum scăzut persistent, trebuie efectuată o examinare a urinei postorgasm pentru a exclude ejacularea retrogradă.

Trebuie remarcate dovezi de aglutinare a spermatozoizilor; aglomerarea crescută sugerează procese inflamatorii sau imunologice. Testarea anticorpilor antispermatici este indicată în astfel de cazuri.

Aproximativ 25% dintre bărbaţii cu concentraţii de spermă sub 12,5 milioane/ml pot avea un copil prin concepţie spontană; dimpotrivă, 10% dintre bărbaţi sunt infertili, în ciuda unei concentraţii de spermatozoizi de până la 25 milioane/mL. Acest lucru indică faptul că unii bărbaţi pot avea spermatozoizi disfuncţionali, în ciuda parametrilor normali ai spermei. Cu

alte cuvinte, intervalele normale pentru analiza spermei oferă o indicaţie a fertilităţii unui bărbat, dar valorile sale nu sunt absolute. La astfel de bărbaţi, o serie de teste specializate pot fi utilizate pentru a evalua motivul infertilităţii.

Testele suplimentare ale ejaculatului pot fi, de asemenea, importante. Ejaculatul absent sau cu volum redus sugerează ejaculare retrogradă, lipsa emisiei, obstrucţia canalului ejaculator, hipogonadism sau CBAVD. Cu volume scăzute de sperma (<1 ml) şi azoospermie, trebuie determinat pH-ul seminal şi conţinutul de fructoză. Dacă ambele sunt scăzute, sugerează agenezia, scăderea funcţiei sau obstrucţia veziculelor seminale.

Pacienţii cu obstrucţie parţială a canalului ejaculator prezintă adesea volum scăzut de sperma, oligoastenospermie și progresie slabă înainte a spermatozoizilor (vezi secţiunea despre cauzele posttesticulare).

Evaluare endocrină—Dacă concentraţia spermatozoizilor este redusă, trebuie efectuată o evaluare endocrină a axei hipotalamo-hipofizo-testiculare. Spermatogeneza este evaluată de FSH seric şi inhibină, în timp ce funcţia celulelor Leydig este evaluată de LH seric, testosteron, globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG) şi testosteron liber sau biodisponibil. O singură măsurare este de obicei suficientă pentru a determina starea clinică endocrină a pacientului. Valorile relative ale testosteronului, LH, FSH şi prolactinei pot identifica adesea cauza parametrilor redusi ai spermei.

Bărbaţii fără producţie de spermă produc niveluri foarte scăzute de inhibină, ceea ce duce la niveluri ridicate de FSH. În schimb, nivelurile normale de FSH şi inhibină la un bărbat azoospermic sugerează o spermatogeneză normală cu obstrucţie. La bărbaţii cu stop spermatogen pot fi găsite valori normale ale FSH şi inhibină, mai ales dacă este prezentă stoparea maturării, deoarece poate exista suficient progres spermatogen pentru a permite secreţia de inhibină. S-a demonstrat că o combinaţie de niveluri de inhibină şi FSH are o valoare diagnostică mai bună decât oricare dintre ele singure.

Niveluri scăzute sau nemăsurabile de FSH şi LH sunt găsite la pacienţii cu hipogonadism hipofizar sau hipotalamic şi la pacienţii cu tumori testiculare producătoare de gonadotropină corionică umană (hCG). Astfel de niveluri sunt observate şi la pacienţii cu antecedente de abuz de steroizi anabolizanţi. În special, aceste substanţe sintetice nu sunt măsurabile prin teste standard de testosteron.

O creştere combinată a nivelurilor de FSH şi LH reflectă o scădere atât a funcţiei celulelor Sertoli, cât şi a celulelor Leydig, cauzată de afectarea testiculară directă.

Bărbaţii cu hipogonadism hipogonadotrop ar trebui să fie supuşi imagistică prin rezonanţă magnetică (RMN) a glandei pituitare şi a hipotalamusului pentru a evalua posibilitatea unei tumori hipofizare. Dacă nivelurile serice de gonadotropină sunt scăzute şi nivelul seric de testosteron este jumătate din limita inferioară a normalului, trebuie efectuată şi o evaluare suplimentară a hormonilor hipofizari rămaşi. Aceasta include evaluarea altor axe ale organelor de la capătul pituitar pentru a exclude panhipopituitarismul. Axa tiroidiană este

verificată cel mai frecvent prin obţinerea hormonului seric de stimulare a tiroidei (TSH) şi a nivelurilor libere de T4. Prolactina serică trebuie măsurată pentru a exclude un adenom secretor de prolactină. În cele din urmă, dacă hipogonadismul hipogonadotrop rămâne inexplicabil, trebuie să se obţină fierul seric, capacitatea totală de legare a fierului şi nivelurile de feritină pentru a exclude hemocromatoza.

Fructoza este produsă în veziculele seminale, iar absenţa ei în material seminal implică obstrucţia canalelor ejaculatoare. Acest test este utilizat în prezent cu moderaţie, deoarece se pune mai mult accent pe volumul scăzut de spermă ca test de screening şi ecografia transrectală a prostatei ca test de confirmare. Obstrucţia canalelor ejaculatoare este puternic sugerată de un diametru anteroposterior al veziculei seminale de 1,5 cm sau mai mult la ecografie.

Leucospermia (un număr excesiv de leucocite în materialul seminal) poate afecta negativ mişcarea spermatozoizilor şi capacitatea de fertilizare, probabil din cauza unei generări excesive de specii reactive de oxigen de către leucocite. De asemenea, cu infecţia activă a prostatei, umflarea prostatei poate duce la o obstrucţie funcţională a canalelor ejaculatoare. Constatarea leucospermiei ar trebui să determine investigaţii suplimentare pentru a exclude o infecţie a tractului genital.

O varietate de teste in vitro au fost dezvoltate pentru a evalua funcţia spermatozoizilor în încercarea de a explica factorii masculini ascunşi anterior în cuplurile cu infertilitate inexplicabilă. Aceste cupluri au rate FIV semnificativ mai mici în comparaţie cu cele la care pot fi identificate probleme simple ale trompelor uterine. Aceste teste sunt concepute pentru a descoperi defecte în capacitatea şi mişcarea spermatozoizilor, în legarea de zona pellucidă, în reacţia acrozomală şi în capacitatea de a pătrunde în ovocit. Testul in vitro de penetrare a mucusului spermatozoizilor evaluează capacitatea spermatozoizilor de a se deplasa printr-o coloană de mucus cervical la mijlocul ciclului şi ajută la detectarea motilităţii afectate cauzate de anticorpi.

În testul optimizat de penetrare a mucusului spermatozoizilor, spermatozoizii bărbatului infertil sunt plasaţi în tampon pentru gălbenuşul de ou, răciţi şi depozitaţi la temperatură rece peste noapte, apoi supuşi la încălzire rapidă dimineaţa şi incubaţi cu ovocite de hamster cărora li s-a îndepărtat zona pellucida în mod enzimatic pentru a permite pătrunderea. Rezultatele sunt raportate fie ca procent de ovule care au fost penetrate (normal este de 100% din ovocite pătrunse), fie ca număr de penetraţii de spermatozoizi per ovul, numit indice de capacitate a spermatozoizilor (normal este >5).

Testul hemizona evaluează capacitatea de fertilizare a spermatozoizilor utilizând zona pellucida dintr-un ovocit uman nefertilizat, neviu. Zona este împărţită în jumătate. O jumătate este incubată cu spermatozoizii bărbatului infertil, iar cealaltă jumătate este incubată cu spermatozoizi de la un donator fertil cunoscut. Numărul de spermatozoizi care se leagă de zonă este comparat şi exprimat ca raport. Cu toate acestea, o problemă majoră cu acest test este disponibilitatea limitată a ovulelor umane. Identificarea glicoproteinei 3 a zonei pellucide (ZP3) ca determinant primar al legării spermatozoizilor-zonă a condus la o

explorare a utilizării ZP3 umană recombinată, mai degrabă decât zona în sine pentru testarea interacţiunilor spermatozoizi-zonă.

Ecografia transrectală de înaltă rezoluţie poate fi utilizată pentru a evalua veziculele seminale pentru displazie sau obstrucţie; canalele ejaculatoare pentru cicatrici, chisturi sau calcificări; iar prostata pentru calcificari.

Venografia spermatică internă este folosită ocazional pentru a demonstra reflux venos testicular la un bărbat cu suspiciune de varicocel atunci când examenul fizic este dificil sau când este suspectat de recidivă după reparaţie chirurgicală.

Biopsia testiculară este utilă la bărbaţii azoospermici pentru a distinge anomaliile testiculare intrinseci de obstrucţia ductală. Biopsia testiculară poate recupera unii spermatozoizi pentru injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor la aproape toţi bărbaţii cu azoospermie din cauza obstrucţiei şi la 40-75% dintre bărbaţii cu azoospermie neobstructivă, în funcţie de motivul producţiei slabe. Cel mai bun randament de recuperare operativă a spermei este la bărbaţii cu hipospermatogeneză, urmaţi de cei cu aplazie germinativă (datorită prezenţei unei producţii normale de spermatozoizi neregulate). Prognosticul este cel mai rău la bărbaţii cu stop de maturare, la care un probabil „bloc" genetic al producţiei avansate de spermă este o cauză probabilă.

Figura 23-9 ilustrează un algoritm sugerat pentru evaluarea şi tratarea infertilităţii masculine.

FIGURA 23—9 Abordarea diagnosticului de infertilitate masculină. (ART, tehnologii de reproducere asistată; FSH, hormon foliculo-stimulant; LH, hormon luteinizant; PRL, prolactină; TSH, hormon de stimulare a tiroidei.) (Redesenat, cu permisiunea, din Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th ed. McGraw-Hill, 2011).

HIPERPLAZIE BENIGNĂ DE PROSTATĂ

Hiperplazia benignă de prostată este creşterea nemalignă a stromei prostatei şi a glandelor epiteliale care determină mărirea glandei prostatei. Creşterea lent de-a lungul deceniilor, glanda poate ajunge în cele din urmă până la de 10 ori dimensiunea normală a prostatei la adulţi în cazurile severe. Hiperplazia benignă de prostată este o tulburare frecventă legată de vârstă. În fiecare an, peste 500.000 de bărbaţi din Statele Unite sunt supuşi rezecţiei transuretrale a prostatei (TURP).

Etiologie

Cauza hiperplaziei benigne de prostată nu este cunoscută. Cu toate acestea, îmbătrânirea şi factorii hormonali sunt ambii importanţi. Creşterile legate de vârstă ale dimensiunii prostatei sunt evidente la autopsie, iar dezvoltarea simptomelor este legată de vârstă.

Datele din studiile de autopsie arată dovezi patologice ale hiperplaziei benigne de prostată la mai puţin de 10% dintre bărbaţii în vârstă de 30 de ani, la 40% dintre bărbaţii în vârstă de 50 de ani, la mai mult de 70% dintre bărbaţii în vârstă de 60 de ani şi la aproape 90% dintre bărbaţii de 80 de ani. Simptomele clinice ale obstrucţiei vezicii urinare sunt rareori întâlnite la bărbaţii mai tineri de 40 de ani, dar sunt întâlnite la aproximativ o treime dintre bărbaţii cu vârsta peste 65 de ani şi până la trei sferturi dintre bărbaţi la vârsta de 80 de ani. Nivelurile de androgeni prostatici, în special nivelurile de DHT, joacă un rol important în dezvoltarea tulburării; aceşti factori sunt discutaţi mai jos. În plus, a devenit clar că există o asociere puternică, susţinută de studii epidemiologice, între sindromul metabolic şi atât dimensiunea prostatei, cât şi dezvoltarea problemelor micţionale. Creşterea prostatică este mai pronunţată la bărbaţii cu componente ale sindromului metabolic. În plus, pierderea în greutate poate atenua parţial simptomele. Posibilele explicaţii patofiziologice includ creşterea prostatică mediată de insulină, inflamaţia de grad scăzut a tractului urinar şi o capacitate scăzută a muşchiului neted de a se relaxa la micţie.

Patologie

Prostata normală este compusă atât din elemente stromale (muşchi netezi), cât şi din elemente epiteliale (glandulare). Creşterea fiecăruia dintre aceste elemente - singur sau în combinaţie - poate duce la noduli hiperplazici şi în cele din urmă la simptomele hiperplaziei benigne de prostată. Din punct de vedere patologic, glanda hiperplastică este mărită, cu o consistenţă fermă, cauciucoasă. Deşi noduli mici sunt adesea prezenţi în întreaga glande, hiperplazia benignă de prostată apare cel mai frecvent în zonele periuretrale şi de tranziţie ale glandei (Figura 23-10). Odată cu înaintarea în vârstă, există o creştere a dimensiunii totale a zonei de tranziţie, precum şi o creştere a numărului - şi mai târziu a dimensiunii - nodulilor. Uretra este comprimată şi are un aspect asemănător unei fante.

FIGURA 23-10 Structura prostatei. (Redesenat, cu permisiune, din Chandrasoma P et al.

Patologia concisă, ed. a III-a. Publicat iniţial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Din punct de vedere histologic, hiperplazia benignă de prostată este un adevărat proces hiperplazic cu o creştere a numărului de celule prostatice. Nodulii prostatici sunt compusi atat din glande hiperplazice cat si din muschi stromal hiperplazic. Majoritatea nodulilor periuretrali au caracter stromal, dar nodulii din zona de tranzitie constau cel mai adesea din tesut glandular. Glandele devin mai mari decât în mod normal, cu muşchi stromal între glandele proliferative. Poate că până la 40% din prostata hiperplazică este muşchi neted. Proliferarea celulară duce la o împachetare strânsă a glandelor într-o zonă dată. Există o creştere a înălţimii epiteliului de căptuşeală, iar epiteliul prezintă adesea proiecţii papilare (Figura 23-11). Celulele epiteliale individuale prezintă, de asemenea, o oarecare hipertrofie.

FIGURA 23—11 Hiperplazie benignă de prostată. (Reprodus, cu permisiune, din Chandrasoma P et al. Concise Pathology, a treia ed.. Publicat inițial de Appleton & Lange. Copyright © 1998 de către The McGraw-Hill Companies, Inc.)

La bărbații cu hiperplazie benignă de prostată, vezica urinară poate prezenta atât hipertrofie a mușchilor netezi detrusor (peretele vezicii urinare), cât și trabeculație asociată cu o creștere a depunerilor de colagen. Acest lucru se datorează presiunii crescute a vezicii urinare

creat de obstrucția sistemului urinar.

Patogeneza

Deși cauza reală a hiperplaziei benigne de prostată este nedefinită, se știe că mai mulți factori sunt implicați în patogeneza acesteia. Acestea includ creșterea prostatică legată de vârstă, prezența unei capsule prostatice, hormonii androgeni și receptorii acestora, interacțiunile stromal-epiteliale și factorii de creștere, mușchiul neted prostatic și receptorii adrenergici și răspunsurile detrusorului.

Creșterea prostatică legată de vârstă

Dimensiunea prostatei nu se corelează întotdeauna cu gradul de obstrucție. Cantitatea de țesut periuretral și din zona de tranziție poate fi legată mai mult de gradul de obstrucție decât de dimensiunea totală a prostatei. Cu toate acestea, ideea că simptomele clinice ale hiperplaziei benigne de prostată se datorează pur și simplu unei creșteri a rezistenței uretrale legate de masă este probabil prea simplistă. În schimb, unele dintre simptomele sale se pot datora disfuncției detrusorului indusă de obstrucție și modificărilor neuronale ale vezicii urinare și prostatei. Acest lucru a fost demonstrat la bărbații cu simptome ale tractului urinar inferior supuși testelor urodinamice, care măsoară presiunea de perfuzie a uretrei.

Capsula prostatică

Se crede că prezența unei capsule în jurul prostatei joacă un rol în dezvoltarea simptomelor obstructive. Pe lângă masculii umani, câinii sunt singurul animal cunoscut pentru a dezvolta hiperplazie benignă de prostată. Cu toate acestea, prostata canină nu are o capsulă, iar câinii nu dezvoltă simptome obstructive. La bărbați, capsula cauzează probabil „presiunea” creată de țesutul extins din zona de tranziție periuretrală care este transmisă uretrei, ceea ce duce la o creștere a rezistenței uretrale. Incizia chirurgicală a capsulei prostatice sau îndepărtarea porțiunii obstructive a prostatei, fie prin rezecție transuretrală, fie prin prostatectomie deschisă, este eficientă în ameliorarea simptomelor.

Reglarea hormonală a creșterii prostatice

Dezvoltarea hiperplaziei benigne de prostată necesită androgeni testiculari, precum şi îmbătrânirea. Există mai multe dovezi pentru această relaţie. În primul rând, bărbaţii care sunt castraţi înainte de pubertate sau care au tulburări de producţie sau acţiune afectată de androgeni nu dezvoltă hiperplazie benignă de prostată. În al doilea rând, prostata, spre deosebire de alte organe dependente de androgeni, îşi menţine capacitatea de a răspunde la androgeni pe tot parcursul vieţii. Androgenii sunt necesari pentru proliferarea si diferentierea celulara normala in prostata. Ele pot, de asemenea, să inhibe activ turnover-ul celular şi moartea. În cele din urmă, privarea de androgeni la diferite niveluri ale axei hipotalamo-hipofizo-testicul poate reduce dimensiunea prostatei şi poate îmbunătăţi simptomele obstructive (Tabelul 23-7).

TABELUL 23—7 Mecanisme şi efecte secundare ale tratamentului antiandrogenic

DHT, dihidrotestosteron; GnRH, hormon eliberator de gonadotroprn; LH, hormon luteinizant;! testosteron.

„Altele decât reacţiile gastrointestinale, hematologice şi ale sistemului nervos central,

35a-Reductază: steroid-5a-reductază, o polipeptidă 2 (3-oxo-5a-steroid a4-dehidrogenază a) sau SRD5A. Modificat şi reprodus, cu permisiune, de la McConnell JD. Hiperplazia benignă de prostată: tratament hormonal. Urol Clin North Am. 1995;22:387. Copyright © Elsevier.

Deşi hormonii androgeni sunt în mod clar necesari pentru dezvoltarea hiperplaziei benigne de prostată, testosteronul nu este androgenul primar care acţionează asupra prostatei. În schimb, 80-90% din testosteronul prostatic este convertit în metabolitul mai activ DHT de către enzima 5a-reductaza. Au fost descrise două subtipuri de 5a-reductază (tip 1 şi tip 2). Atât izoenzimele de tip 1, cât şi de tip 2 se găsesc în piele şi ficat, dar numai izoenzima de tip 2 se găseşte în tractul urogenital fetal şi adult, incluzând atât celulele epiteliale bazale, cât şi celulele stromale din prostată. Două medicamente inhibitoare de 5a-reductază sunt utilizate clinic: Finasterida inhibă numai izoenzima de tip 2, iar dutasterida inhibă atât izoenzimele de tip 1, cât şi de tip 2 (vezi mai târziu). În prostată, se pare că sinteza DHT depinde în mare măsură de enzima de tip 2 şi că, odată sintetizată, DHT acţionează în mod paracrin asupra celulelor epiteliale androgeni-dependente. Nucleii acestor celule conţin un număr mare de receptori de androgeni (Figura 23-12). Nivelurile de DHT sunt aceleaşi în glandele hiperplazice şi normale. Cu toate acestea, nivelurile prostatice de DHT rămân ridicate odată cu îmbătrânirea, chiar dacă nivelurile periferice de testosteron scad. Aceste scăderi ale nivelurilor plasmatice de androgeni sunt amplificate în continuare de o creştere legată de vârstă a nivelului plasmatic de SHBG, rezultând scăderi relativ mai mari ale testosteronului liber decât ale nivelurilor de testosteron total.

FIGURA 23-12 Mecanismul acţiunii androgenilor asupra celulelor stromale şi epiteliale prostatice. După ce testosteronul (T) difuzează în celulă, acesta poate

interacţiona direct cu receptorii de androgeni (steroizi) legaţi de regiunea promotoare a genelor legate de androgeni. În celula stromală, majoritatea T este transformată în dihidrotestosteron (DHT), care acţionează într-o manieră autocrină în celula stromală şi într-o manieră paracrină după difuzarea în celulele epiteliale din apropiere. DHT produsă periferic în piele şi ficat poate difuza şi în prostată şi poate acţiona în mod endocrin. *5a-Reductază: steroid-5a-reductază, o polipeptidă 2 (3-oxo-5a steroid A4-dehidrogenază a) sau SRD5A.

Suprimarea androgenilor duce la o reducere a dimensiunii prostatei şi la ameliorarea simptomelor de obstrucţie a ieşirii vezicii urinare. Adevăraţii antiandrogeni, care blochează acţiunea testosteronului şi a DHT în prostată, ar trebui să fie distinşi de agenţii care afectează producţia de androgeni (vezi Tabelul 23-7). Agonistii GnRH functioneaza prin reglarea paradoxala a receptorilor GnRH din hipofiza, producand o crestere tranzitorie si o reducere ulterioara pe termen lung a concentratiilor de LH. Au fost utilizate clinic o varietate de abordări de tratament anti-androgeni, inclusiv agonişti de GnRH (nafarelină, leuprolidă, buserelină), inhibitori ai receptorilor de androgeni (acetat de ciproteronă, flutamidă), progestogeni şi inhibitori de 5a-reductază (finasterid, dutasterid) (Figura 23-13). Suprimarea completă a acţiunii androgenilor poate duce la efecte adverse intolerabile, cum ar fi disfuncţia erectilă, înroşirea feţei şi pierderea libidoului. Cu toate acestea, inhibitorii de 5a-reductază, finasterida şi dutasterida suprimă atât nivelul plasmatic, cât şi cel al DHT prostatic cu aproximativ 65-95%. S-a demonstrat că tratamentul cu aceşti agenţi induce scăderi semnificative ale dimensiunii prostatei în ansamblu şi ale dimensiunii zonei periuretrale. Inhibitorii 5a-reductazei trebuie administraţi timp de cel puţin 6-12 luni pentru a avea efecte benefice şi trebuie continuaţi pe termen nelimitat ulterior. Atât agoniştii GnRH, cât şi inhibitorii de 5a-reductază s-au dovedit a fi eficienţi în ameliorarea simptomelor şi a debitului urinar la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată, în special la bărbaţii cu prostată mai mare (>40 g). Inhibitorii 5a-reductazei sunt mai puţin eficienţi decât agoniştii GnRH în reducerea dimensiunii prostatei, dar provoacă mai puţine efecte secundare. Din cauza efectelor secundare adverse produse de privarea totală de androgeni cu agoniştii GnRH şi deoarece inhibitorii 5a-reductazei sunt eficienţi fără aceste efecte secundare, agoniştii GnRH nu sunt utilizaţi în tratamentul zilnic al simptomelor hiperplaziei benigne de prostată.

FIGURA 23-13 Locul de acţiune al antiandrogenilor şi inhibitorilor 5a-reductazei. X, locul blocadei. *5a-Reductază: steroid-5a-reductază, o polipeptidă 2 (3-oxo-5a-steroid A4-dehidrogenază a) sau SRD5A. (Redesenat, cu permisiune, din Oesterling JE. Terapii endocrine pentru hiperplazia prostatică benignă simptomatică. Urologie. 1994 Feb;43[2 Suppl]:7-16. Copyright © Elsevier.)

Nivelurile receptorilor de androgeni rămân ridicate odată cu îmbătrânirea, menţinând astfel mecanismul de creştere celulară dependentă de androgeni. S-a constatat că nivelurile receptorilor de androgeni nucleari sunt mai mari în ţesutul prostatic al bărbaţilor cu hiperplazie benignă de prostată decât în cel al martorilor normali. Reglarea expresiei receptorilor de androgeni în hiperplazia benignă de prostată este acum studiată la nivel transcripţional.

În cele din urmă, androgenii nu sunt singurii hormoni importanţi care contribuie la dezvoltarea hiperplaziei benigne de prostată. Estrogenii par să fie implicaţi în inducerea receptorului de androgeni. Nivelurile serice de estrogen cresc la bărbaţi odată cu vârsta, absolut sau relativ cu nivelul de testosteron. Creşterile de estrogeni legate de vârstă pot creşte astfel expresia receptorului de androgeni în prostată, ceea ce duce la creşterea creşterii celulare (sau scăderea morţii celulare). Nivelurile intraprostatice de estrogen sunt crescute la bărbaţii cu hiperplazie benignă de prostată. Pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată care au volume prostatice mai mari tind să aibă niveluri plasmatice mai mari de estradiol. Studiile asupra probelor de ţesut de prostată au documentat o acumulare de DHT, estradiol şi estronă care se corelează cu vârsta pacientului. Rezultatele arată o creştere dramatică a raportului estrogen-androgeni odată cu creşterea în vârstă, în special în stroma ţesutului prostatic.

Investigaţiile au demonstrat efecte puternice specifice celulelor, netranscripţionale ale estradiolului asupra prostatei umane. S-a descoperit că estradiolul, care acţionează împreună cu SHBG, produce o creştere de opt ori a cAMP intracelular în ţesutul prostatic hiperplazic. Această creştere a AMPc nu are loc cu estrogeni precum dietilstilbestrol, care nu se leagă de SHBG şi nu este blocat de anti-estrogenul tamoxifen. Ambele descoperiri sugerează că receptorul clasic de estrogen nu este implicat. Pe de altă parte, DHT, care blochează legarea estradiolului de SHBG, anulează complet efectul estradiolului asupra cAMP. În cele din urmă, sistemul de mesager secundar care răspunde la SHBG-estradiol a fost localizat în primul rând la celulele stromale prostatice şi nu la celulele epiteliale.

Astfel, estrogenii pot fi legaţi cauzal de apariţia hiperplaziei benigne de prostată şi pot avea un rol important de susţinere în întreţinerea acesteia. Inhibitorii aromatazei, cum ar fi agentul investigat atamestan, pot produce reduceri marcate atât ale nivelurilor serice, cât şi ale concentraţiilor intraprostatice de estrogeni, inclusiv estradiol şi estronă. Cu toate acestea, până în prezent, studiile clinice cu inhibitori de aromatază pentru hiperplazia benignă de prostată au fost dezamăgitoare.

Factori de creştere

Dovezile sugerează că creşterea prostatică este sub controlul direct al factorilor de creştere specifici şi doar indirect modulată de androgeni. Conform acestor dovezi, factorii de creştere atât din familia factorului de creştere a fibroblastelor (FGF) cât şi din „superfamilia" factorului de creştere transformant (TGF) acţionează împreună pentru a regla creşterea. Aceşti factori de creştere sunt polipeptide care modulează proliferarea celulară. Familia FGF stimulează diviziunea şi creşterea celulară: factorul de creştere a

fibroblastelor de bază (bFGF) stimulează creşterea atât a stromei, cât şi a vaselor de sânge (angiogeneza), iar factorul de creştere a fibroblastelor 7 (FGF7; cunoscut şi sub numele de factor de creştere a keratinocitelor [KGF]) stimulează creşterea celulelor epiteliale. Pe de altă parte, membrii familiei TGF-P inhibă diviziunea celulară. TGF-P-1 inhibă în primul rând creşterea stromei, iar TGF-P2 inhibă în primul rând creşterea celulelor epiteliale. În prostata normală, rata morţii celulare este egalată cu rata producţiei celulare. Se presupune că există un echilibru în stromă între efectele stimulatoare ale bFGF şi efectele inhibitoare ale TGF-P1 şi în glandele epiteliale între stimularea FGF7 şi inhibarea TGF-p2. În hiperplazia benignă de prostată, când predomină o creştere în exces a stromei, bFGF este supraprodus faţă de regulatorul său TGF-P1; când apare o creştere în exces a glandelor epiteliale, FGF7 este supraprodus faţă de

tgf-p2.

Alţi factori de creştere, inclusiv factorul de creştere epidermic şi factorii de creştere asemănătoare insulinei (IGF-1 şi IGF-2), sunt, de asemenea, cunoscuţi că stimulează creşterea ţesutului prostatic. Axa IGF a fost implicată în patogenia hiperplaziei benigne de prostată prin acţiunea paracrină a IGF şi a proteinelor de legare a IGF (IGFBP). Se presupune că DHT poate creşte activitatea IGF-2, în principal în regiunea periuretrală, care la rândul său induce proliferarea benignă atât a celulelor epiteliale, cât şi a celulelor stromale caracteristice hiperplaziei benigne de prostată. În celulele stromale normale de prostată, TGF-p1 îşi exercită efectele antiproliferative prin stimularea producţiei de IGFBP-3, care acţionează ca un factor inhibitor al creşterii celulare, fie indirect prin inhibarea IGF-urilor, fie direct prin interacţiunea cu celulele. În celulele cultivate din ţesut prostatic hiperplazic, celulele stromale de prostată au un răspuns IGFBP-3 redus la TGF-p1 şi o inhibare a creşterii indusă de TGF-p1 scăzută în comparaţie cu celulele stromale normale de prostată. Factorii de creştere, fără îndoială, joacă, de asemenea, un rol în dezvoltarea hipertrofiei vezicii urinare ca răspuns la obstrucţia fluxului (vezi mai târziu). Se ştie că TGF-p stimulează sinteza şi depunerea de colagen în vezică.

Direcţionarea factorilor de creştere a peptidelor oferă un mijloc potenţial de reglare a măririi prostatei şi ameliorarea simptomelor asociate cu hiperplazia benignă de prostată. Studiile clinice preliminare ale antagoniştilor factorilor de creştere au condus la îmbunătăţiri semnificative ale simptomelor urinare, debitelor maxime şi volumelor reziduale.

Muşchiul neted prostatic, receptorii adrenergici şi fosfodiesteraza tip 5

Muşchiul neted prostatic reprezintă o proporţie semnificativă a glandei. Elasticitatea uretrale şi gradul de obstrucţie a ieşirii vezicii urinare sunt, fără îndoială, influenţate de conţinutul relativ de muşchi netezi din cadrul prostatei la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată. Fără îndoială, tonusul muscular neted prostatic în repaus şi dinamic joacă un rol major în patofiziologia hiperplaziei benigne de prostată. Celulele musculare netede din prostată - la nivelul colului vezicii urinare şi în capsula prostatică - sunt bogat populate cu receptori a-adrenergici. Contracţia prostatei şi a colului vezicii urinare sunt mediate de

receptorii a1-adrenergici. Stimularea acestor receptori are ca rezultat o creştere dinamică a rezistenţei uretrale prostatice. Blocarea receptorilor alfa1-adrenergici diminuează în mod clar acest răspuns şi s-a descoperit că îmbunătăţeşte simptomele, debitul urinar şi volumele reziduale de urină la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată în decurs de 2-4 săptămâni după începerea terapiei. Blocanţii selectivi al a1 prazosin, terazosin, doxazosin şi alfuzosin au fost studiati pe larg şi s-au dovedit a fi eficienţi (Tabelul 23-8). Deoarece celulele musculare netede ale vezicii urinare nu conţin un număr semnificativ de receptori a1, terapia cu alfa-blocante poate diminua selectiv rezistenţa uretrale fără a afecta contractilitatea muşchilor netezi detrusor.

TABELUL 23-8 Blocarea receptorilor alfa pentru hiperplazia benignă de prostată.

Reproduce, cu permisiunea, din Papadakis MA et ai, ed$. Diagnostic şi tratament medical curent 2018, ed. 57. McGraw-Hill, 2018.

Studiile au sugerat că receptorii a1 implicaţi în contracţia muşchiului neted al prostatei par a fi receptori a1a (numiţi anterior receptori a1c). Studiile clinice au stabilit eficacitatea antagoniştilor selectivi de subtip a1a, tamsulosin şi silodosin.

Expresia genei proteinei contractile în celulele musculare netede stromale este modificată semnificativ după blocarea alfa. Acest lucru sugerează că agenţii de blocare alfa pot funcţiona nu numai prin simpla relaxare a tonusului muscular, ci şi prin afectarea expresiei fenotipice a proteinelor contractile în celulele musculare netede prostatice.

Alfa-blocantele pot funcţiona, de asemenea, prin schimbarea echilibrului dintre creşterea şi moartea celulelor de prostată. Unii cercetători presupun că hiperplazia benignă de prostată apare ca urmare a scăderii apoptozei (moartea celulară programată), permiţând acumularea mai multor celule în prostată, determinând astfel mărirea acesteia. S-a demonstrat că alfa-blocantele doxazosin şi terazosin induc apoptoza în stroma prostatei.

Un alt mijloc de relaxare a muşchilor netezi şi de reducere a simptomelor hiperplaziei benigne de prostată poate fi inhibitorii de fosfodiesteraza de tip 5 (PDE5). Enzima PDE5 a fost găsită în tractul urinar, unde funcţionează pentru a descompune relaxantul intracelular al muşchilor netezi, guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Aceasta înseamnă că inhibarea PDE5 poate reduce tonusul muşchilor netezi la nivelul prostatei, uretrei şi vezicii urinare, deşi mecanismul exact de acţiune în legătură cu simptomele urinare rămâne încă de determinat. Cu toate acestea, studiile au arătat că inhibitorii PDE5 pot îmbunătăţi simptomele urinare cu aproximativ aceeaşi amploare ca şi alfa-blocantele şi pot creşte fluxul urinar.

Posibile mecanisme de obstrucţie a ieşirii vezicii urinare

Există mai multe moduri în care hiperplazia benignă de prostată poate provoca obstrucţia gâtului vezicii urinare. Lobul median proeminent poate acţiona pur şi simplu ca o supapă cu

bilă; restricţia poate apărea de la capsula nedistensibilă; obstrucţia statică poate rezulta din prostata mărită care înconjoară uretra prostatică; iar obstrucţia dinamică poate apărea din incapacitatea de a relaxa muşchiul neted prostatic. De fapt, datele clinice susţin un rol pentru fiecare dintre aceşti factori propuşi. De exemplu, TURP ameliorează frecvent simptomele obstructive, la fel ca incizia chirurgicală simplă a capsulei prostatice. Medicamentele care micşorează prostata sau relaxează muşchiul neted ameliorează, de asemenea, obstrucţia la evacuarea vezicii urinare şi măresc debitul urinar.

Diverse terapii termice au fost investigate ca proceduri chirurgicale mai puţin invazive decât TURP pentru hiperplazia benignă de prostată, inclusiv microunde transuretrale, ultrasunete focalizate de mare intensitate, terapii termice interstiţiale cu laser şi ablaţia transuretrală cu ac (TUNA) a prostatei. Aceste proceduri folosesc diferite forme de energie, cum ar fi microunde, ultrasunete, laser şi radiofrecvenţă pentru a produce leziunea termică. Nu este clar dacă aceste proceduri funcţionează prin contracţia anatomică, reducerea volumului prostatei mărite obstructive sau alterarea fiziologică a funcţiei micţionale. În studiile patologice ale TONULUI de prostată, de exemplu, necroza coagulativă se transformă treptat în cicatrice fibroasă retractilă. Acest lucru ar putea determina o scădere a volumului zonei tratate chiar şi fără o scădere semnificativă a volumului prostatic. Alternativ, afectarea termică severă a fibrelor nervoase intraprostatice poate reduce componenta dinamică a obstrucţiei ieşirii vezicii urinare prin denervarea receptorilor sau a nervilor senzoriali.

Răspunsul vezicii urinare la obstrucţie

Multe dintre simptomele clinice ale hiperplaziei benigne de prostată sunt legate de modificările induse de obstrucţie ale funcţiei vezicii urinare, mai degrabă decât de obstrucţia fluxului în sine. Astfel, o treime dintre bărbaţi continuă să aibă probleme semnificative de micţionare chiar şi după ameliorarea chirurgicală a obstrucţiei. Modificările induse de obstrucţie ale funcţiei vezicii urinare sunt de două tipuri de bază. În primul rând, există modificări care duc la hiperactivitatea detrusorului (instabilitate). Acestea se manifestă clinic prin frecvenţă şi urgenţă. Aceste două simptome provoacă o mare parte a suferinţei legate de hiperplazia benignă de prostată şi uneori sunt destul de disproporţionate cu gradul de obstrucţie. Astfel, tratarea hiperactivităţii vezicii urinare poate avea un impact mai mare decât tratarea obstrucţiei. În al doilea rând, există modificări care duc la scăderea contractilităţii detrusorului. Acestea se manifestă clinic prin simptome de scădere a forţei fluxului urinar, ezitare, intermitenţă, creşterea urinei reziduale şi, într-o minoritate de cazuri, insuficienţă detrusor.

Răspunsul vezicii urinare la obstrucţie este în mare măsură adaptativ (Figura 23-14). Răspunsul iniţial este dezvoltarea hipertrofiei muşchilor netezi detrusor. Se presupune că această creştere a masei musculare, deşi este un răspuns adaptativ la creşterea presiunii intravezicale şi unul care menţine fluxul urinar, este asociată cu modificări intracelulare şi extracelulare semnificative ale celulelor musculare netede care predispun la instabilitatea detrusorului. În modelele experimentale animale, obstrucţia neeliberată are ca rezultat creşteri semnificative ale matricei extracelulare detrusorului (colagen).

FIGURA 23-14 Schema istoriei naturale a hiperplaziei benigne de prostată. (Redesenat, cu permisiunea, de la John Wiley & Sons Ltd de la McConnell JD. Fiziopatologia hiperplaziei benigne de prostată. J Androl. 1991 noiembrie-dec; 12(6):356-63. Copyright © Societatea Americană de Andrologie.)

Pe lângă modificările induse de obstrucţie în celulele musculare netede şi matricea extracelulară a vezicii urinare, există tot mai multe dovezi că obstrucţia cronică la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată netratată poate modifica şi răspunsurile neuronale, predispunând ocazional la insuficienţa detrusorului.

Terapiile tradiţionale pentru simptomele asociate cu obstrucţia vezicii urinare au fost direcţionate către ameliorarea rezistenţei la scurgerea vezicii urinare (vezi Tabelul 23-8). Tratamentele mai noi ale instabilităţii detrusorului includ medicamentele anticolinergice şi agonistul p3, mirabegron. În trecut, astfel de medicamente au fost evitate din cauza fricii că inhibarea activităţii vezicii urinare ar duce la retenţie acută de urină, dar această frică nu a fost dovedită în studii recente asupra bărbaţilor cu urină reziduală minimă (<200 ml) după micţionare.

Efectele obstrucţiei cronice ale vezicii urinare nu sunt încă bine înţelese. Studiile viitoare trebuie să examineze importanţa schimbărilor în densitatea, afinitatea şi distribuţia receptorilor, precum şi eliberarea şi degradarea agonistului care apar în timpul obstrucţiei cronice şi modificările ultrastructurale şi fiziologice care apar cu ameliorarea obstrucţiei.

Manifestări clinice

Simptome şi semne

Obstrucţia fluxului urinar şi disfuncţia vezicii urinare sunt responsabile pentru simptomele şi semnele majore ale hiperplaziei benigne de prostată.

Există două tipuri de simptome: iritative, care sunt legate de umplerea vezicii urinare, şi obstructive, care sunt legate de golirea vezicii urinare. Simptomele iritative apar ca o consecinţă a hipertrofiei şi disfuncţiei vezicii urinare şi includ frecvenţa urinară, nicturia şi urgenţa. Aceste observaţii pot fi mai mult legate de răspunsul vezicii urinare la obstrucţie, decât de efectele directe ale obstrucţiei în sine. Simptomele obstructive rezultă din distorsiunea şi îngustarea colului vezicii urinare şi a uretrei prostatice, ducând la golirea incompletă a vezicii urinare. Simptomele obstructive includ dificultatea de a iniţia urinare, scăderea forţei şi a calibrului fluxului urinar, intermitenţa fluxului urinar, ezitarea urinară şi driblingul.

Pentru a evalua în mod obiectiv severitatea şi complexitatea simptomelor în hiperplazia benignă de prostată, un indice de simptome a fost elaborat de Asociaţia Americană de Urologie. Chestionarul auto-administrat evaluează simptomele pacientului, cum ar fi golirea vezicii urinare, frecvenţa, intermitenţa, urgenţa şi nicturia, precum şi calitatea vieţii.

Indicele de simptome a fost validat şi s-a dovedit că are o bună fiabilitate test-retest şi că face o discriminare bună între pacienţii afectaţi şi controalele. În studiile clinice, au existat corelaţii bune între simptomele urinare şi scorul total, iar instrumentul s-a dovedit util pentru a descrie modificările simptomelor în timp şi după tratament.

În cazurile severe, mărirea prostatei poate provoca retenţie urinară acută sau cronică. Retenţia acută de urină provoacă dilatarea dureroasă a vezicii urinare, cu incapacitatea de a evacua. Retenţia acută de urină este adesea precipitată de umflarea prostatei cauzată de infarctul unui nodul sau de anumite medicamente. Retenţia urinară cronică are atât simptome obstructive, cât şi iritative. Ocazional, un pacient prezintă retenţie urinară marcată, dar puţine sau chiar deloc simptome. Complicaţiile dilataţiei cronice ale vezicii urinare includ hipertrofia musculaturii peretelui vezicii urinare şi dezvoltarea diverticulilor; infecţie a tractului urinar ca urmare a stagnarii urinei vezicii urinare; hematurie, în special cu infarctul unui nodul prostatic; şi boală renală cronică şi azotemie din hidroureter bilateral şi hidronefroză. Dilatarea vezicii urinare poate fi tratată cu un cateter permanent sau învăţând pacientul tehnica autocateterizării intermitente pentru a goli vezica urinară aproximativ la fiecare 4 ore.

Examenul rectal digital poate evidenţia mărire focală sau difuză a prostatei. Cu toate acestea, dimensiunea prostatei, aşa cum este estimată prin examinarea rectală digitală, nu se corelează bine nici cu simptomele sau semnele hiperplaziei benigne de prostată, nici cu nevoia de tratament. Examenul abdomenului inferior poate evidenţia o vezică urinară dilatată, în concordanţă cu retenţia urinară.

Teste de laborator şi evaluare

Testele de laborator efectuate pentru a evalua pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată includ azotul ureic din sânge (BUN) şi creatinina serică pentru a exclude insuficienţa renală şi analiza urinei şi urocultura pentru a exclude infecţia tractului urinar. Creşterile BUN sau ale creatininei serice din hiperplazia benignă de prostată apar doar rar. Scanarea CT şi ultrasunetele nu sunt de obicei efectuate la pacienţii cu constatări normale la aceste teste de laborator simple. În schimb, aceste teste sunt în general rezervate pacienţilor cu hematurie sau suspectate de hidronefroză. Când se efectuează o scanare CT sau o ecografie la un bărbat cu hiperplazie benignă de prostată, aceasta arată în mod obişnuit ridicarea bazei vezicii urinare de către prostata mărită; trabeculaţia, îngroşarea şi diverticulii peretelui vezicii urinare; ridicarea ureterelor; si golirea saraca a vezicii urinare. Mai puţin frecvent, la un pacient neglijat, CT sau ultrasunetele arată hidronefroză, punând pacientul la risc de insuficienţă renală acută.

Cea mai utilă tehnică pentru aprecierea semnificaţiei hiperplaziei benigne de prostată este evaluarea urodinamică cu uroflowmetrie şi cistometrie. În aceste teste, se fac goluri ale pacientului şi se fac diferite măsurători. În uroflowmetrie se înregistrează debitul urinar maxim. Dacă debitul de vârf este mai mic de 10 ml/s, se consideră că pacientul are o obstrucţie semnificativă la evacuarea vezicii urinare. Cu toate acestea, pacientul trebuie să elimine cel puţin 150 ml pentru ca măsurarea să fie considerată fiabilă. Studiile presiune-

flux sunt înregistrări simultane ale presiunii vezicii urinare şi ale debitului urinar, care oferă informaţii despre rezistenţa uretrale. Aceste studii de presiune-flux pot ajuta la determinarea pacienţilor care sunt mai puţin probabil să beneficieze de operaţia de prostată, oferind informaţii despre funcţia detrusorului. Cistouretroscopia este de obicei rezervată pacienţilor care au hematurie care rămâne inexplicabilă în ciuda unui CT sau ultrasunete sau preoperator pentru pacienţii care necesită TURP. Scorurile validate ale simptomelor, o estimare a volumului prostatei şi o determinare a antigenului seric specific prostatei pot ajuta la prezicerea progresiei hiperplaziei benigne de prostată. Noile tehnici cu ultrasunete sunt, de asemenea, promiţătoare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este androgenii majori care controlează dimensiunea prostatei?

Care sunt câteva modalităţi de a oferi ameliorarea simptomelor obstructive?

Care sunt unele modificări ale vezicii urinare care apar la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată?

Care sunt unele simptome şi semne ale hiperplaziei benigne de prostată?

Cum se pune diagnosticul de hiperplazie benignă de prostată?

Care este rolul receptorilor a1-adrenergici în hiperplazia benignă de prostată şi cum pot fi inhibaţi?

Care sunt efectele agenţilor inhibitori de 5a-reductază asupra bărbaţilor cu hiperplazie benignă de prostată?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 788-89 pentru răspunsuri)

CAZUL 124

Un cuplu căsătorit se prezintă la un medic primar cu o plângere de infertilitate. Au încercat să rămână însărcinate de aproximativ 1 an. În acest timp, au avut relaţii sexuale de aproximativ trei sau patru ori pe săptămână fără control al naşterii. Există un copil de 3 ani din căsătoria anterioară a femeii. Bărbatul nu a avut niciodată un copil din câte ştie. Neagă disfuncţia sexuală. La vârsta de 20 de ani a avut atât gonoree, cât şi infecţie cu chlamydia şi un episod de prostatită pentru care a fost tratat. Istoricul său medical este de altfel neremarcabil. Nu ia medicamente. Neagă consumul de tutun şi droguri şi bea doar rar. La examinare, testiculele lui au aproximativ 4,5 x 3 x 2,5 cm bilateral. Epididimul este neregulat la palpare bilateral. Nu există varicocel sau hernii. Canalul deferent este prezent şi fără anomalii. Prostata este de dimensiune normală, fără bogging sau sensibilitate. Penisul nu are fibroză sau angulaţie. Meatul uretral este situat corespunzător.

Întrebări

Care sunt categoriile de infertilitate masculină? Indicaţi cauzele majore din fiecare categorie.

Care credeţi că este cauza probabilă a infertilităţii la această pacientă? De ce?

Având în vedere diagnosticul probabil, ce v-aţi aştepta să găsiţi la analiza spermei? De ce? Ce v-aţi aştepta să fie testosteronul seric, LH şi FSH? De ce?

Ce alte teste pot fi utile în confirmarea diagnosticului?

CAZUL 125

Un bărbat de 68 de ani se prezintă la medic cu o plângere de frecvenţă urinară. El afirmă că a observat o urgenţă şi o frecvenţă crescute pentru aproximativ 1 an, dar simptomele sale s-au agravat progresiv. El afirmă că în prezent pare să fie nevoit să urineze „tot timpul" şi adesea simte că nu şi-a golit complet vezica urinară. Trebuie să se trezească pentru a urina de trei sau patru ori în fiecare noapte. În plus, în ultima lună, are uneori driblinguri postvoid. El neagă febra, pierderea în greutate şi durerile osoase. Istoricul său medical este notabil doar pentru hipertensiune arterială. Medicamentele sale includ atenolol şi aspirina. Istoricul familial este negativ pentru malignitate.

La examinare, pare sănătos. Semnele sale vitale sunt notabile pentru o tensiune arterială de 154/92 mm Hg. Prostata este extinsă în mod difuz, fără nodul focal sau sensibilitate. Se suspectează hiperplazia benignă de prostată.

Întrebări

Cum aţi pune diagnosticul de hiperplazie benignă de prostată?

Ce factori sunt cunoscuţi a fi responsabili pentru patogeneza acestei tulburări?

Cum aţi clasifica simptomele acestui pacient? Care este mecanismul prin care hiperplazia benignă de prostată provoacă aceste simptome?

REFERINȚE

General

Barrett KE şi colab. Revista lui Ganong de fiziologie medicală, ed. 26. McGraw-Hill, 2018. Kumar V et al. Robbins & Cotran Baza patologică a bolii, ed. a 9-a. Elsevier, 2014. Melmed S et al. Manual de endocrinologie Williams, ed. a 13-a. Elsevier, 2015.

Infertilitate masculină

Bachir BG şi colab. Condiţii infecţioase, inflamatorii şi imunologice care duc la infertilitate masculină. Urol Clin North Am. Februarie 2014;41(1):67-81. [PMID: 24286768].

Cooper TG şi colab. Valorile de referinţă ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii pentru caracteristicile spermei umane. Actualizare Hum Reprod. 2010 mai-iunie;16(3):231-45. [PMID: 19934213]

Craig JR şi colab. Obezitatea, infertilitatea masculină şi epigenomul spermatozoizilor. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):848-59. [PMID: 28366411]

Davis SM şi colab. Dezvoltarea testiculelor şi potenţialul de fertilitate la băieţii cu sindrom Klinefelter. Endocrinol Metab Clin North Am. Dec 2015;44(4):843-65. [PMID: 26568497]

Esteves SC. Concepte noi în infertilitatea factorilor masculini: perspective clinice şi de laborator. J Assist Reprod Genet. 2016 Oct;33(10):1319-35. [PMID: 27423664]

Fode M şi colab. Bolile cu transmitere sexuală şi infertilitatea masculină: o revizuire sistematică. Eur Urol Focus. 2016 Oct;2(4):383-93. [PMID: 28723470]

Fode M şi colab. O abordare treptată a recuperării spermei la bărbaţii cu anejaculare neurogenă. Nat Rev Urol.

Nov;12(11):607-16. [PMID: 26481575]

Fronczak CM şi colab. Injuriile consumului ilicit de droguri asupra fertilităţii masculine. J Androl. 2012 iulie-aug;33(4):515-28. [PMID: 21799144]

Gunes S şi colab. Rolul epigeneticii în infertilitatea masculină idiopatică. J Assist Reprod Genet. 2016 mai;33(5):553-69. [PMID: 26941097]

Hotaling JM. Genetica infertilităţii masculine. Urol Clin North Am. Februarie 2014;41(1):1-17. [PMID: 24286764]

Hotaling JM şi colab. Disfuncţie endocrină masculină. Urol Clin North Am. Februarie 2014;41(1):39-53. [PMID: 24286766]

Jensen CFS şi colab. Varicocel şi infertilitate masculină. Nat Rev Urol. 2017 Sep;14(9):523-33. [PMID: 28675168]

Kathrins M şi colab. Diagnosticul şi tratamentul disfuncţiei hormonale masculine legate de infertilitate. Nat Rev Urol.

iunie;13(6):309-23. [PMID: 27091665]

Mintziori G şi colab. Consecinţele hipertiroidismului în fertilitatea masculină şi feminină: fiziopatologia şi managementul actual. J Endocrinol Invest. 2016 Aug;39(8):849-53. [PMID: 26956000]

Niederberger CS. Capitolul 24. Infertilitatea masculină. În: Wein AJ et al, eds. Urologie Campbell-Walsh, ed. a 11-a. Elsevier, 2015.

Ohlander SJ şi colab. Testosteron şi infertilitate masculină. Urol Clin North Am. 2016 mai;43(2):195-202. [PMID: 27132576]

Winters BR şi colab. Epidemiologia infertilităţii masculine. Urol Clin North Am. 2014 Feb;41(1):195-204. [PMID: 24286777].

Hiperplazia benignă de prostată

Aaron L şi colab. Revizuirea anatomiei şi embriologiei prostatei şi etiologia hiperplaziei benigne de prostată. Urol Clin North Am. 2016 Aug;43(3):279-88. [PMID: 27476121]

Burke N şi colab. Revizuirea sistematică şi meta-analiză a rezecţiei transuretrale a prostatei versus procedurile minim invazive pentru tratamentul obstrucţiei benigne de prostată. Urologie. 2010 mai;75(5):1015-22. [PMID: 19854492]

Cox L şi colab. Urodinamica la LUTS masculin: când sunt necesare şi cum le folosim? Urol Clin North Am. 2014 Aug;41(3):399-407, viii. [PMID: 25063596]

Cunha GR şi colab. O perspectivă istorică asupra rolului stromei în patogenia hiperplaziei benigne de prostată. Diferenţiere. 2011 noiembrie-dec;82(4-5):168-72. [PMID: 21723032]

De Nunzio C şi colab. Hiperplazia benignă de prostată în 2014: inovaţii în tratamentul medical şi chirurgical. Nat Rev Urol. 2015 Feb;12(2):76-8. [PMID: 25558836]

Egan KB. Epidemiologia hiperplaziei benigne de prostată asociată cu simptome ale tractului urinar inferior: prevalenţă şi rate de incidente. Urol Clin North Am. 2016 Aug;43(3):289-97. [PMID: 27476122]

Gratzke C şi colab. Ghidurile EAU privind evaluarea simptomelor non-neurogene ale tractului urinar inferior masculin, inclusiv obstrucţia benignă de prostată. Eur Urol. 2015 iunie;67(6):1099-109. [PMID: 25613154]

Thorner DA şi colab. Hiperplazia benignă de prostată: simptome, scoruri de simptome şi măsuri de rezultat. Urol Clin North Am. 2009 noiembrie; 36(4):417-29. [PMID: 19942042]

Vignozzi L şi colab. Simptome ale tractului urinar inferior, hiperplazie benignă de prostată şi sindrom metabolic. Nat Rev Urol. 2016 Feb;13(2):108-19. [PMID: 26754190]

CAPITOL

24

Boli inflamatorii reumatice

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD, Stuart M. Levine, MD, FACP,

& Erika Darrah, PhD

Bolile reumatismale inflamatorii formează un grup de tulburări care sunt foarte variabile în exprimarea lor fenotipică. Cu toate acestea, au în comun prezența inflamației localizate și/sau sistemice, care are ca rezultat leziuni caracteristice ale sistemului musculo-scheletic și ale organelor interne. Printre aceste boli, caracteristicile clinice și patologice specifice ale fiecărei tulburări reflectă probabil stimulii de inițiere și propagare care determină țesuturile specifice vizate și mecanismele efectoare inflamatorii care predomină.

Deși spectrul bolilor reumatismale inflamatorii este larg, unele principii generale oferă un cadru în care să discutăm despre fiziopatologia tuturor. Una dintre cele mai utile constructe este una cinetică, care se concentrează pe inițierea bolii, propagarea și erupțiile. Este util pentru a discuta atât bolile acute, cât și cele cronice. Înțelegerea stimulilor și mecanismelor responsabile pentru fiecare dintre aceste faze dintre diferitele boli reumatice permite o perspectivă mai profundă asupra acestor sindroame fascinante și complexe.

PREZENTARE GENERALĂ A BOLILOR REUMATICE INFLAMATORIE

BOLI ACUTE

Forța inițială a bolilor acute (de exemplu, guta, vasculita complexului imun) este adesea clar recunoscută și poate fi de origine endogenă (de exemplu, depunere de cristale) sau exogenă (de exemplu, medicație nouă, infecție bacteriană sau virală sistemică). Boala este autolimitată datorită succesului răspunsului inflamator în îndepărtarea stimulului inițiator ofensator (de exemplu, cristale de urat în gută, antigen bacterian sau medicament în vasculita complexului imun) (Figura 24-1). În ciuda rezoluției episodului acut, erupțiile pot apărea la reexpunerea la stimulul inițial.

FIGURA 24-1 Cinetica bolilor reumatismale inflamatorii acute si cronice.

BOLI CRONICE

Forța inițială în bolile cronice (de exemplu, lupus eritematos sistemic [LES], artrita reumatoidă) este adesea îndepărtată și nu mai poate fi recunoscută odată ce fenotipul unic al bolii devine complet stabilit și diagnosticul clar. Propagarea bolii are loc în mod obișnuit ca urmare a unui răspuns autoimun care induce un ciclu de auto-amplificare de deteriorare. Bolile autoimune sunt determinate în mod caracteristic de „auto-antigene” (de exemplu, nucleozomi [compuși din ADN și histone] în LES) și pot provoca răspunsuri imune atât celulare, cât și umorale. Condițiile care conduc la inițierea bolilor cronice autoimune apar rar, dar odată ce o boală este stabilită, erupțiile sunt frecvente. Această împrejurare reflectă probabil capacitatea abundentă a sistemului imunitar de a „aminti” antigenele întâlnite anterior și de a răspunde la acestea cu mai multă vigoare atunci când sunt întâlnite din nou, chiar și la concentrații mai mici (vezi Figura 24-1).

Diferite ţesuturi sunt afectate în diferite boli (de exemplu, articulaţiile sinoviale specifice în gută şi artrita reumatoidă; piele, articulaţii, rinichi, suprafeţe seroase, sistemul nervos şi liniile de celule sanguine în LES).

PATOGENEZA INFLAMAŢIEI

Natura leziunilor tisulare şi a leziunii articulare este determinată parţial de funcţiile efectoare inflamatorii şi imune care predomină. În plus, caracteristicile patologice ale tulburărilor inflamatorii cronice reflectă combinaţia de leziuni inflamatorii şi consecinţele vindecării.

ACTIVARE ENDOTELIALĂ

Recrutarea şi activarea unor subseturi specifice de celule inflamatorii şi imune sunt determinanţi esenţiali ai caracteristicilor patologice. În acest sens, trebuie subliniat rolul activării endoteliului vaselor de sânge regionale de către citokinele proinflamatorii (de exemplu, factorul de necroză tumorală alfa [TNFa], interleukina [IL]-10). Mai multe citokine induc expresia pe celulele endoteliale a liganzilor pentru receptorii care promovează adeziunea celulelor inflamatorii (integrine şi selectine) şi permit neutrofilelor şi monocitelor să adere la peretele vasului din zona inflamată şi să migreze în ţesuturile de la bază.

CITOKINE

Clase distincte de funcţie efector imun sunt activate în funcţie de modelul de citokine care predomină în timpul iniţierii răspunsului inflamator. De exemplu, unele citokine (de exemplu, IL-12) produse de monocite-macrofage infectate obligă răspunsul limfocitelor către celulele TH1 (care generează citokinele TH1 IL-2, interferon-y şi TNFa) care sunt asociate cu activarea funcţiilor de ucidere a macrofagelor şi cu protejarea împotriva patogenilor intracelulari care invadează. În schimb, prezenţa IL-4 în timpul răspunsului iniţial induce diferenţierea limfocitelor TH2, care generează citokine TH2 (de exemplu, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Aceste citokine au funcţia lor predominantă în activarea celulelor B şi generarea de anticorpi. Un nou subset de celule T helper care se dezvoltă în prezenţa citokinelor TGF-y şi IL-6 a fost descris recent. Aceste celule sunt denumite celule TH17 datorită secreţiei lor caracteristice de IL-17. Ei par să fie implicaţi în mod critic în recrutarea granulocitelor, protejarea împotriva anumitor tipuri de bacterii şi generarea de inflamaţie cronică şi autoimunitate.

Deşi există o suprapunere semnificativă, caracteristicile patologice specifice tind să însoţească diferitele modele de citokine (de exemplu, granuloame pentru TH1 versus boala complexă imună pentru TH2). În plus, datele semnificative indică un rol important pentru interferonii de tip I în inducerea de noi căi de diferenţiere a monocitelor la pacienţii cu LES care îmbunătăţesc răspunsurile la „auto-antigenele”.

CALEA COMPLEMENTĂRII

Calea clasică a complementului este activată atunci când anticorpul se leagă de antigenul său specific. Activarea cascadei complementului induce recrutarea şi activarea celulelor inflamatorii (cu toate consecinţele menţionate mai târziu), alte caracteristici ale răspunsului inflamator acut (de exemplu, creşterea permeabilităţii capilare) şi deteriorarea celulară mediată de componentele terminale ale cascadei complementului (adică complexul de atac membranar).

CELULELE MIELOMONOCITICE ŞI FORMAREA COMPLEXULUI IMUN

Deşi celulele mielomonocitare (neutrofile şi macrofage) au numeroase căi efectoare care funcţionează pentru a scăpa de invadatorii străini, unele dintre aceste mecanisme efectoare pot deteriora ţesutul sănătos dacă sunt eliberate în cantităţi mari. Acestea includ specii de radicali liberi generate în timpul exploziei respiratorii, precum şi o varietate de produse secretoare conţinute în granulele acestor celule inflamatorii. Conţinutul de granule important include o varietate de proteaze, cum ar fi catepsinele, elastaza şi colagenaza. Aceste produse sunt eliberate în mediul extracelular în locusul inflamator, unde se acumulează şi pot avea efecte dăunătoare asupra ţesutului conjunctiv normal. În plus, numeroşi mediatori pro-inflamatori eliberaţi în acest mediu (inclusiv TNFa, IL-1P, IL-6, prostaglandine şi leucotriene) atrag celule inflamatorii suplimentare în zonă şi amplifică potenţialul de a genera leziuni tisulare dacă răspunsul inflamator nu este stins în mod adecvat.

Numeroase studii au subliniat rolurile căii complementului şi ale receptorilor gamma de imunoglobuline Fc (FcyRs) în activarea funcţiei efectoare a celulelor mielomonocitare care are ca rezultat leziuni tisulare. De exemplu, receptorii Fc joacă un rol critic în generarea imaginii patologice caracteristice bolilor mediate de complexul imun (vezi Vasculita complexă imună şi Lupus eritematos sistemic). Condiţiile clinice în care poate apărea această situaţie includ reacţii la medicamente, boala serului şi infecţii (endocardită infecţioasă, infecţii streptococice ale pielii şi faringienilor şi altele). În condiţii precum acestea care duc la eliberarea unor cantităţi semnificative de „auto-antigen" din ţesutul gazdă (deteriorarea celulelor sau moartea celulelor), poate rezulta formarea complexului imun, legarea receptorului Fc şi activarea complementului.

Consecinţele formării şi depunerii complexului imun sunt similare, indiferent dacă sunt cauzate de antigene străine sau de „auto-antigene". În special, boala renală mediată de complexul imun şi vasculita care apar în mai multe modele murine de LES sunt complet absente la şoarecele cu fază inactivă FcyR.

CITOTOXICITATE CELULAR

Citotoxicitate mediată de limfocite

Limfocitele T citotoxice (adică, celulele T CD8+) sunt capabile să omoare celulele ţintă. Atunci când distrugerea celulelor ţintă depăşeşte capacitatea de reînnoire, poate rezulta afectarea funcţiei tisulare. Ca şi în cazul altor funcţii ale limfocitelor, această funcţie efectoră este activată numai la legarea receptorului celulei T de către o peptidă specifică (legată în

fanta unei molecule de clasa I a complexului major de histocompatibilitate [MHC]). La recunoaşterea antigenului de pe suprafaţa unei celule ţintă, limfocitele T citotoxice induc moartea acelor celule, folosind mai multe mecanisme distincte. Un mecanism proeminent implică calea Fas/Fas-ligand (FasL), prin care FasL prezent pe limfocitele activate se leagă de receptorul Fas de pe celulele ţintă şi activează apoptoza celulei ţintă. Al doilea mecanism critic implică eliberarea granulelor secretoare de limfocite T citotoxice. Aceste granule conţin cel puţin două clase distincte de proteine. Una, numită perforină, permite apei, sării şi proteinelor (inclusiv a doua clasă de proteine granulare, granzimele) să intre în citoplasma celulei ţintă prin mecanisme care rămân încă neclare. Granzimele, o familie care cuprinde mai multe proteaze, vizează un număr de substraturi celulare critice şi activează procesul de apoptoză în interiorul celulei ţintă.

Citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi

Distrugerea celulelor ţintă acoperite cu anticorpi de către celulele natural killer se numeşte citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC) şi are loc atunci când receptorul Fc al unei celule natural killer (NK) se leagă de porţiunea Fc a anticorpului legat de suprafaţă. Mecanismul citotoxic implică eliberarea granulelor citoplasmatice care conţin perforină şi granzime în citoplasma celulei acoperite cu anticorpi (similar cu uciderea mediată de limfocitele T citotoxice, descrisă anterior).

Acest mecanism a fost implicat în sindroamele mediate de autoanticorpi, în care autoantigenul rezidă la suprafaţa celulei sau se mută în acest loc după o insultă. Un exemplu în acest sens este boala de piele fotosensibilă care apare la pacienţii cu LES care posedă autoanticorpul Ro. La expunerea la lumina ultravioletă, antigenul Ro este exprimat pe suprafaţa keratinocitelor apoptotice în bulele de suprafaţă. Anticorpii Ro circulanţi leagă antigenul la suprafaţa celulei, cu inducerea căilor efectoare mediate de FcR.

DIFERENŢIAREA ŢESUTULUI GAZDE

Ca răspuns la mediatorii inflamatori (inclusiv citokinele) şi celulele T, celulele din ţesuturi, în mod obişnuit, fără legătură cu răspunsul imunitar, îşi pot modifica forma şi funcţia pentru a susţine (şi în unele cazuri conduce) un răspuns inflamator cronic. Acest mecanism a fost descris în miozită (vezi Miopatii inflamatorii), în care răspunsul inflamator şi autoimun este axat pe zonele de deteriorare şi regenerare continuă.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este semnul distinctiv al bolilor reumatismale?

Ce trei caracteristici cinetice explică caracteristicile clinice şi patologice specifice ale diferitelor boli reumatice?

Ce şase mecanisme efectoare inflamatorii explică inflamaţia observată în bolile reumatice? Daţi un exemplu de boală care ilustrează fiecare principiu.

FIZIOFIZIONALITATEA BOLILOR REUMATICE SELECTATE

GUTĂ

Prezentare clinică

Guta este exemplul clasic de inflamaţie indusă de cristale a articulaţiilor sinoviale. Este o afecţiune comună, prezentând la aproximativ 4% din populaţia adultă americană şi este de aproximativ trei ori mai frecventă la bărbaţi decât la femei. Depunerea de cristale de urat monosodic în spaţiul articular duce la episoade de durere acută severă şi umflare articulară (în special la degetul mare, mijlocul piciorului, glezne şi genunchi). Aceste episoade tind să se rezolve complet şi spontan în decurs de o săptămână, chiar şi în absenţa terapiei. Dacă nu este tratată în mod corespunzător, totuşi, această formă acută, autolimitată a bolii poate evolua de-a lungul multor ani într-un model cronic, distructiv, rezultând perioade mai frecvente şi susţinute de durere şi deformarea articulară rezultată. Acumulările de cristale de urat în altă parte a corpului pot duce la depozite subcutanate numite tofi („tophus" la singular).

Etiologie

Factorul critic de iniţiere în gută este precipitarea cristalelor de urat monosodic în articulaţiile sinoviale. Acest lucru apare atunci când fluidele corporale devin suprasaturate cu acid uric (în general, la niveluri serice >7 mg/dL). Într-adevăr, gradul de hiperuricemie se corelează bine cu dezvoltarea gutei, cu rate anuale de incidenţă de aproximativ 5% pentru niveluri serice de acid uric mai mari de 9 mg/dL. Nivelurile crescute de acid uric seric rezultă fie din subexcreţia (90% dintre pacienţi) fie din supraproducţia (10%) de acid uric. O scădere a ratei de filtrare glomerulară este cea mai frecventă cauză a scăderii excreţiei de acid uric şi poate fi cauzată de numeroase cauze (vezi capitolul 16), dar, indiferent de etiologie, afectarea funcţiei renale este în mod clar legată de apariţia gutei. Administrarea de diuretice este, de asemenea, o cauză frecventă a scăderii excreţiei de acid uric. Defectele de supraproducţie pot rezulta din defecte primare în calea de salvare a purinei (de exemplu, deficit de hipoxantin-guanină fosforibozil transferază), conducând la o creştere a sintezei de novo a purinei şi la un flux ridicat prin calea de descompunere a purinei. Bolile care determină creşterea turnover-ului celular (de exemplu, tulburări mieloproliferative, psoriazis) şi degradarea ADN-ului (de exemplu, sindromul de liză tumorală) sunt cauze secundare ale hiperuricemiei.

Fiziopatologia

Deşi concentraţia de urat monosodic din lichidul articular se echilibrează lent cu cea din ser, formarea cristalelor este influenţată semnificativ de factori fizici precum temperatura şi fluxul sanguin. Înclinaţia ca guta să implice articulaţiile distale (de exemplu, degetele mari şi gleznele), care sunt mai reci decât mai multe părţi proximale ale corpului, reflectă probabil prezenţa unor condiţii fizice locale la aceste locuri îndepărtate de miezul corpului care favorizează formarea cristalelor.

Cristalele de urat monosodic nu sunt inerte din punct de vedere biologic. Suprafeţele lor foarte încărcate negativ funcţionează ca iniţiatori eficienţi ai răspunsului inflamator acut.

Cristalele sunt activatori puternici ai căii clasice a complementului, generând produse de scindare a complementului (de exemplu, C3a, C5a) care sunt chimioatractanţi puternici pentru influxul de neutrofile (Figura 24-2). Cristalele activează, de asemenea, sistemul kinină şi în acest fel induc vasodilataţie locală, durere şi umflare. Fagocitoza cristalelor de către macrofagele sinoviale activează inflamazomul (un complex de proteine care simt anumiţi factori de stres intracelulari şi activează maturarea IL-10) şi stimulează eliberarea de citokine proinflamatorii (de exemplu, IL-10, TNFa, IL-8, PGE2). Aceste produse măresc expresia moleculei de adeziune pe endoteliul vasului local pentru a facilita adeziunea şi migrarea neutrofilelor şi sunt, de asemenea, chemoatractanţi puternici pentru neutrofile. Neutrofilele îşi amplifică, de asemenea, propriul recrutare prin eliberarea de leucotrienă LTB4 la fagocitoza cu cristale de urat (vezi Figura 24-2).

FIGURA 24-2 Mecanismele de iniţiere şi amplificare a răspunsului inflamator acut în gută implică atât citokinele, cât şi mediatorii umorali.

Răspunsul inflamator intens în gută se rezolvă de obicei spontan şi complet în decurs de câteva zile, chiar şi fără terapie. Această modulare în jos a răspunsului inflamator este o caracteristică tipică a inflamaţiei acute, prin care răspunsul inflamator în sine îndepărtează cu succes stimulul proinflamator (Tabelul 24-1). Numeroase mecanisme par a fi responsabile: (1) fagocitoza cristalină eficientă, împiedicând activarea celulelor inflamatorii nou recrutate; (2) aflux crescut de căldură şi fluid, modificând condiţiile fizice şi chimice locale pentru a favoriza solubilizarea cristalelor; (3) acoperirea cristalelor cu proteine serice, făcând suprafaţa cristalelor mai puţin inflamatorie; (4) secreţia unei varietăţi de citokine antiinflamatorii (de exemplu, TGF-p) de către macrofagele articulare activate; şi (5) fagocitoza neutrofilelor apoptotice activate anterior de către macrofagele din articulaţie, modificând echilibrul citokinelor secretate de aceste macrofage în aşa fel încât secreţia de citokine proinflamatorii este inhibată în timp ce secreţia de citokine antiinflamatorii este îmbunătăţită.

TABELUL 24—1 Mecanisme care determină modularea în jos a răspunsului inflamator în gută.

Fagocitoză eficientă a cristalelor

eu

Creşterea afluxului de căldură şi fluide, favorizând solubilizarea

Acoperirea cristalelor cu proteine serice, protejandu-le pro-

suprafeţe inflamatorii

Secreţia de citokine antiinflamatorii (de exemplu, TGF-p) de către macrofagele articulare activate

Fagocitoza apoptotică a neutrofilelor, sporind efectele antiinflamatorii

Astfel, guta reprezintă un exemplu excelent de răspuns inflamator acut iniţiat de o forţă proinflamatoare. Răspunsul este acut, foarte concentrat şi auto-limitat mai degrabă decât auto-susţinut şi este asociat cu o mică distrugere a ţesuturilor în faza acută. Erupţiile bolii reprezintă o reapariţie a cristalelor în formă proinflamatoare la nivelul articulaţiilor. Celulele mielomonocitare şi factorii umorali (de exemplu, citokinele şi cascadele de complement şi kinină) sunt mediatori critici ai sindromului acut.

Manifestări clinice

Podagra şi artrita oligoarticulară episodică

Podagra - artrita inflamatorie severa la prima articulatie metatarsofalangiana - este cea mai frecventa manifestare a gutei. Pacienţii descriu de obicei trezirea în miezul nopţii cu durere dramatică, roşeaţă, umflare şi căldură a zonei. Crizele de gută produc de obicei una dintre cele mai intense forme de artrită inflamatorie. Degetele de la picioare şi, într-o măsură mai mică, mijlocul piciorului, gleznele şi genunchii sunt cele mai frecvente locuri pentru crizele de gută. Crizele de gută apar frecvent în circumstanţe care cresc nivelurile serice de acid uric, cum ar fi factorii de stres metabolici care conduc la creşterea ADN-ului sau a adenozin trifosfatului (ATP) (de exemplu, sepsis sau intervenţie chirurgicală) sau deshidratare. Agenţii care reduc sinteza prostaglandinelor (de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene), reduc migrarea neutrofilelor în articulaţii (de exemplu, colchicina) sau scad activarea celulelor mielomonocitare (de exemplu, corticosteroizii) reduc durata crizei de gută.

Artrita gută poate fi diagnosticată prin examinarea lichidului sinovial aspirat dintr-o articulaţie inflamată activ sub un microscop polarizant. Cristalele de urat monosodic pot fi văzute ca structuri birefringente negative, asemănătoare unui ac, care se extind pe diametrul şi sunt înghiţite de neutrofilele polimorfonucleare.

Formaţia Tophi

Depozitele subcutanate ferme, neregulate, de cristale de urat monosodic pot apărea la pacienţii cu gută cronică şi sunt denumite tofi. Un tophus se formează cel mai adesea de-a lungul ţesuturilor tendinoase pe suprafeţele extensoare ale articulaţiilor şi tendoanelor, precum şi pe helixul extern al urechii. Astfel de tofi pot extruda material cretos, care conţine cristale de urat, pe suprafaţa pielii, care poate fi vizualizat în scopuri de diagnostic folosind microscopia polarizată.

Poliartrita erozivă cronică

La unii pacienţi, cantitatea totală de acid uric în organism creşte foarte mult de-a lungul anilor; depozitele de cristale de urat monosodic apar la mai multe locuri articulare. Acest

lucru poate duce la o artrită inflamatorie persistentă, dar mai indolentă, asociată cu remodelarea membranei sinoviale subţiri într-un ţesut inflamator îngroşat. Deformările articulare distructive şi ireversibile rezultate din eroziunile osoase şi cartilajului se dezvoltă adesea în această circumstanţă. În aceste condiţii se pot dezvolta leziuni tubulare renale şi nefrolitiaza.

Tratament

Terapia pentru artrita gutoasă acută constă în agenţi care scad recrutarea şi activarea celulelor inflamatorii la nivelul articulaţiilor implicate. În schimb, prevenirea sau profilaxia atacurilor recurente de artrită gutoasă necesită terapie cronică pentru scăderea nivelului seric de acid uric în intervalul normal, în care este favorizată dizolvarea cristalelor. Sunt disponibili mai mulţi agenţi care pot realiza acest lucru. Acestea includ agenţi uricozuric (de exemplu, probenecid), care sporesc excreţia acidului uric în urină; alopurinol şi febuxostat, care împiedică sinteza acidului uric prin inhibarea xantin oxidazei (o enzimă critică în calea de sinteză a acidului uric); şi pegloticaza, care transformă acidul uric în alantoină, un metabolit inactiv şi solubil, uşor excretat de rinichi. Din punct de vedere conceptual, inhibitorii de xantineoxidază, alopurinol şi febuxostat, sunt cei mai adecvaţi pentru tratamentul supraproducţiei de acid uric (10% dintre pacienţi); agentul uricozuric, probenecid, pentru tratamentul subexcreţiei de acid uric (90% dintre pacienţi); si pegloticaza pentru cazurile rare de guta tofacee refractara. Cu toate acestea, agenţii care scad producţia de acid uric pot fi utilizaţi pentru terapia hiperuricemiei, indiferent de cauză şi sunt adesea mai convenabil în ceea ce priveşte regimurile de dozare.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce factori fizici, alţii decât concentraţia de acid uric influenţează formarea cristalelor în gută?

Care sunt unele produse proinflamatorii eliberate de macrofagele sinoviale la fagocitoza cu cristale de urat?

Sugeraţi cinci motive pentru care răspunsul inflamator acut intens în gută se rezolvă de obicei spontan în decurs de câteva zile, chiar şi în absenţa terapiei.

Care sunt trei afecţiuni metabolice care pot precipita o criză de gută?

Numiţi trei sechele cronice ale crizelor recurente de gută.

VASCULITA DE COMPLEX IMUNO

Prezentare clinică

Vasculita complexului imun este o boală inflamatorie acută a vaselor de sânge mici, care apare în contextul încărcăturii continue de antigen şi a unui răspuns imun umoral (anticorp) stabilit. Ţesuturile afectate includ pielea (erupţie cutanată vasculitică

leucocitoclastică), articulaţiile (artrita inflamatorie a articulaţiilor mici şi mijlocii) şi rinichii (glomerulonefrita mediată de complexul imun).

Etiologie

Antigenele sunt adesea derivate din surse exogene, inclusiv infecţii (de exemplu, infecţii cutanate streptococice, virusul hepatitei B) şi numeroase medicamente (în special antibiotice). Un răspuns inflamator intens la astfel de antigene reprezintă unul dintre denumirile („vasculită de hipersensibilitate") date acestei tulburări. Eliberarea de antigene endogene în cadrul unui răspuns autoimun poate iniția în mod similar procesul vasculitic (vezi Lupus eritematos sistemic).

Fiziopatologia

Orice antigen care declanşează un răspuns imun umoral poate da naştere la complexe imune circulante dacă antigenul rămâne prezent în cantităţi abundente odată ce anticorpul este generat. Complexele imune sunt eliminate eficient în majoritatea circumstanţelor de către sistemul reticuloendotelial şi sunt rareori patogene. Potențialul lor patogen se realizează atunci când complexele imune circulante sunt depuse în subendoteliu, unde pun în mişcare cascada complementului şi activează celulele mielomonocitare. Tendinţa complexelor imune de a se depune este o funcţie a cantităţilor relative de antigen şi anticorp şi a caracteristicilor intrinseci ale complexului (adică, compoziția, dimensiunea, solubilitatea). Solubilitatea complexelor imune nu este o proprietate fixă, deoarece este profund influenţată de concentraţiile relative de antigen şi anticorp, care se modifică în general pe măsură ce evoluează răspunsul imun. Din motive fizico-chimice, complexele imune solubile formate la concentraţii de exces uşor de antigen nu sunt eliminate în mod eficient de sistemul reticuloendotelial şi au o dimensiune care le permite să aibă acces şi să fie depuse la locurile subendoteliale şi extravasculare (Figura 24-3). Când anticorpul este prezent în exces, complexele imune sunt eliminate rapid de sistemul reticuloendotelial şi depunerea nu are loc.

Astfel, dacă antigenele străine (de exemplu, medicamentele, organisme infecţioase) induc un răspuns de anticorpi în cazul unui exces uşor de antigen, se formează un număr semnificativ de complexe imune de dimensiunea adecvată, care pot fi apoi depuse în vase mici în diferite organe ţintă (în piele, articulaţii, rinichi sau pereţii vaselor de sânge) unde aceştia activează şi se completează calea clasică (de exemplu, efectul de cascadă) poate duce la erupţii cutanate caracteristice (de exemplu, purpură palpabilă), artrită şi glomerulonefrită, care sunt semnele distinctive ale vasculitei cu vase mici. Pe măsură ce răspunsul imun progresează şi titrurile de anticorpi specifici cresc, sau pe măsură ce agentul ofensator este îndepărtat, complexele sunt curăţate mai eficient, ducând la rezolvarea vasculitei.

Un exemplu clasic de patogenitate modificată a complexelor imune la diferite raporturi antigen-anticorp este boala serului. (Vasculita de hipersensibilitate indusă de penicilină reprezintă un exemplu similar.) Când produsele serice de la animale (de exemplu, cai) sunt injectate la oameni în scop terapeutic (de exemplu, așa cum a fost folosit o dată pentru imunizarea pasivă împotriva veninului de șarpe), proteinele străine din ser stimulează un răspuns imun, anticorpii apărând pentru prima dată la aproximativ 1 săptămână după injectare. Curând după aceea, apar complexe imune, urmate de dezvoltarea febrei, artritei, erupțiilor cutanate și glomerulonefritei, în concordanță cu depunerea complexelor imune solubile și activarea celulelor mielomonocitare la mai multe locuri de țesut. Pe măsură ce titrurile de anticorpi cresc, complexele imune nu se mai formează la un exces mare de antigen, ci se apropie de zona de echivalență și apoi de zona de exces de anticorpi. Aceste din urmă complexe sunt eliminate efectiv și își pierd astfel patogenitatea pe măsură ce răspunsul imun evoluează. Cu condiția ca administrarea antigenului să nu fie susținută, boala inflamatorie se va rezolva spontan pe măsură ce acele complexe imune care au fost depuse devreme (în timpul fazei solubile) sunt curățate. Astfel de efecte clinice semnificative ale complexelor imune apar de obicei numai atunci când încărcătura inițială de antigen este mare (de exemplu, o încărcătură bacteriană mare sau administrare de medicamente).

Manifestări clinice ale vasculitei complexului imun

Țesuturile afectate sunt toate foarte îmbogățite în vase de sânge mici, care sunt ținta rănilor în acest sindrom.

Vasculita cutanată a vaselor mici (leucocitoclastice).

O prezentare clinică comună a vasculitei induse de complexul imun la nivelul pielii este purpura palpabilă, care apare sub formă de papule roșii sau violacee. Vasculita complexului imun cutanat cauzează rareori dureri severe sau degradarea țesuturilor și doar rareori duce la leziuni pe termen lung (vezi capitolul 8).

Poliartrita

Cel mai frecvent model de implicare articulară cu boala complexă imună este cel al unei poliartrite simetrice severe, cu debut rapid și autolimitat. Pe măsură ce complexele imune suferă fagocitoză și sunt curățate, răspunsul imun se remite cu excepția cazului în care se depun valuri suplimentare de complexe imune.

Glomerulonefrita

Glomerulii sunt paturi de vase mici de sânge în rinichi, unde este probabil să se depună complexe imune. Glomerulonefrita acută a complexului imun provoacă proteinurie, hematurie și formarea de celule roșii din sânge din cauza unei perturbări a membranei bazale glomerulare cauzată de depunerea complexului imun subendotelial. În cazurile de leziuni mediate de complexul imun extins, vasculita complexului imun poate provoca oligurie și leziuni renale acute.

Cel mai eficient tratament pentru vasculita complexului imun este eliminarea antigenului incitator (de exemplu, prin întreruperea unui medicament ofensator).

Medicamentele care reduc gradul de activare a celulelor mielomonocitare (de exemplu, corticosteroizii) sunt, de asemenea, de ajutor.

Contrast între vasculită complexă imunitară, granulomatoză cu poliangeită (fostă granulomatoză Wegener) și poliarterita nodoasă

Vasculitidele sunt un grup divers de sindroame inflamatorii caracterizate prin distrugerea inflamatorie a vaselor de sânge. Cu toate acestea, nu toate formele de vasculită sunt cauzate de depunerea complexului imun. Acest fapt este evidențiat de sistemul actual de clasificare a vasculitilor sistemice, care segrega bolile în funcție de dimensiunea vasului de sânge implicat (Tabelul 24-2), de prezența autoanticorpilor circulanți și de prezența sau absența histologică a complexelor imune.

TABELUL 24—2 Clasificarea sindroamelor vasculitice în funcție de dimensiunea vasului.

Este util să contrastăm caracteristicile clinice și fiziopatologice ale vasculitei complexe imune (vezi discuția anterioară) cu cele ale proceselor vasculitice „pauci-imune", care includ granulomatoza cu poliangeită [GPA] și poliarterita nodoză. Semnele clinice ale GPA includ inflamația granulomatoasă a căilor aeriene superioare (de exemplu, sinuzită, epistaxis) și a căilor respiratorii inferioare (de exemplu, trahee, plămâni), precum și o vasculită necrozantă care implică rinichii și multe alte organe. Deși depunerea complexului imun nu este o caracteristică proeminentă în patofiziologia GPA, un grup specific de anticorpi foarte specifici acestei boli poate juca un rol important de propagare. Acești anticorpi „ANCA" [anticorpi citoplasmatici antineutrofili], direcționați împotriva componentelor situate în granulele citoplasmatice neutrofile, se pot lega și activa neutrofilele la interfața dintre plasmă și peretele vaselor și le pot determina degranularea și deteriorarea pereților vasculari la aceste locuri. Studii recente de asociere la nivelul genomului sugerează că tendința de a genera acești anticorpi poate fi determinată genetic. La pacienții cu anticorpi generați împotriva celui mai comun antigen ANCA, proteinaza 3 (PR3), au fost observate asocieri cu polimorfisme atât în locusul PR3 în sine, cât și cel al inhibitorului său endogen major a-1 antitripsină (locus SERPINA1).

În schimb, nici anticorpii ANCA, nici depunerea complexului imun nu joacă un rol central în patogenia poliarteritei nodose, o vasculită care afectează arterele musculare și arteriolele de dimensiuni medii. În această afecțiune, semnul patologic este un infiltrat celular mielomonocitar intens și distructiv în peretele vasului de sânge (numit necroză fibrinoidă), care duce la ocluzie a vasului, îngustare luminală marcată și uzură. Prin urmare, trăsăturile patologice dominante ale acestei boli sunt disfuncția mediată de ischemia de organe și țesuturi, legată de scăderea perfuziei și ulterioară, afectarea livrării de oxigen din vasele de dimensiuni medii sever deteriorate. Manifestările obișnuite ale acestei afecțiuni includ infarctul trunchiurilor nervoase (de exemplu, mononevrita multiplex), ischemia intestinală

(de exemplu, insuficienţa mezenterică care provoacă angină abdominală), ischemia renală (de exemplu, insuficienţa renală) şi ulceraţii cutanate profunde. Prin urmare, diferitele sindroame vasculitice exprimă fenotipuri unice, simptome şi semne clinice şi caracteristici patologice care reflectă mecanismele lor patofiziologice subiacente distincte.

PUNCTUL DE VERIFICARE

În ce două situaţii imunologice apare vasculita complexului imun?

Care sunt cele mai importante trei sisteme de organe afectate de vasculita complexului imun? Descrieţi manifestările tipice din fiecare.

Ce trei proprietăţi fizice determină dacă complexele imune vor fi depuse în pereţii vaselor?

Ce se întâmplă odată ce a avut loc depunerea subendotelială?

De ce în general scade patogenitatea complexelor imune ca

titrurile de anticorpi cresc?

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Prezentare clinică

Lupusul eritematos sistemic este o boală reumatică autoimună sistemică prototipică, caracterizată prin leziuni inflamatorii cronice şi deteriorarea ulterioară a mai multor sisteme de organe. O caracteristică cheie a acestei boli este răspunsul imun adaptativ unic, condus de antigenele conţinute în ţesuturile „auto", care este aparent responsabil pentru multe dintre consecinţele patologice larg răspândite ale bolii. Clinic, LES este de natură episodică, cu o evoluţie caracterizată prin erupţii şi remisiuni. De asemenea, este foarte variabilă ca severitate, variind de la uşoară la care pune viaţa în pericol. Ţesuturile afectate frecvent includ pielea, articulaţiile, rinichii, liniile de celule sanguine, suprafeţele seroase şi creierul.

Epidemiologie

Prevalenţa LES este de aproximativ 30 de cazuri la 100.000 în populaţia generală din Statele Unite. Apare de aproximativ nouă ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi şi este cea mai răspândită la negrii. Estimările de prevalenţă se ridică la aproximativ 1 din 250 de tinere femei afro-americane.

Etiologie

LES este o boală complexă din cauza interacţiunii dintre susceptibilităţile moştenite (>20 de loci genetici diferiţi sunt implicaţi) şi factorii de mediu prost definiţi. Deficienţele genetice ale componentelor proximale ale căii clasice a complementului (de exemplu, C1q, C1r, C1s, C4), deşi rare la majoritatea populaţiilor, sunt cei mai puternici factori de risc cunoscuţi definiţi pentru dezvoltarea lupusului. Studiile au demonstrat că calea clasică a

complementului este necesară pentru eliminarea eficientă neinflamatoare a celulelor apoptotice de către macrofage. Dezvoltarea lupusului la indivizii cu aceste deficienţe poate fi legată de clearance-ul afectat al celulelor apoptotice în acest context, cu consecinţe proinflamatorii (vezi Iniţierea, mai jos). Mecanismele prin care factorii de mediu (de exemplu, medicamentele, infecţiile virale) funcţionează pentru a iniţia sau propaga LES nu sunt încă bine înţelese.

Fiziopatologia

Este util să vedem patogeneza LES în faze discrete, chiar dacă aceste faze nu sunt clar separabile clinic. Într-adevăr, este probabil ca evenimentele care stau la baza iniţierii să apară înainte de debutul bolii definite clinic, care necesită amplificarea cronică a fazei de propagare pentru a deveni evidentă clinic.

Iniţiere

Răspunsul autoanticorp exuberant în lupus vizează un grup foarte specific de „auto-antigeni" (Tabelul 24-3). Deşi acest grup de autoantigene nu împărtăşeşte caracteristici comune (de exemplu, structură, distribuţie, funcţie) în celulele sănătoase, aceste molecule sunt unificate în timpul morţii celulelor apoptotice, atunci când devin grupate şi modificate structural în bule de suprafaţă apoptotică (Figura 24-4). Într-adevăr, studiile sugerează că evenimentul iniţial în lupus este o formă unică de moarte celulară apoptotică care are loc într-un context pro-imun (de exemplu, infecţie virală). Mai multe expuneri de mediu au fost asociate în mod convingător cu iniţierea bolii în LES. Acestea includ expunerea la lumina soarelui (asociată atât cu debutul bolii, cât şi cu erupţii), infecţia virală (expunerea la virusul Epstein-Barr este puternic asociată cu LES la copii) şi anumite medicamente. Aceştia sunt agenţi la care oamenii sunt expuşi în mod obişnuit, ceea ce sugerează că acei indivizi care dezvoltă LES au anomalii subiacente care îi fac deosebit de susceptibili la iniţierea bolii.

TABELUL 24—3 Autoantigeni în lupusul eritematos sistemic.

Corpi apoptotici:

Nucleozomi

Ro (60 kDa)
La
Sm

U1-70 kDa
Ku/DNA-PK
Mi-2
PARP
NUMA

FIGURA 24-4 Deşi nu au nicio caracteristică în celulele sănătoase, autoantigenele devin unificate în celulele apoptotice. Aici, ele devin grupate la suprafaţa celulelor apoptotice, iar structura lor este modificată.

Un defect critic de susceptibilitate pentru dezvoltarea şi propagarea LES pare a fi o afectare a clearance-ului normal al celulelor apoptotice din ţesuturi. Astfel, la indivizii normali, soarta majorităţii celulelor apoptotice este fagocitoza rapidă şi eficientă de către macrofage, iar antigenele ingerate în acest mod sunt degradate rapid. În plus, fagocitoza celulelor apoptotice inhibă secreţia de citokine pro-inflamatorii din macrofage şi induce secreţia mai multor citokine antiinflamatorii, contribuind la afectarea capacităţii celulelor apoptotice de a iniţia un răspuns imun primar. În sfârşit, fagocitoza avidă a celulelor apoptotice de către macrofagele normale împiedică un număr semnificativ de acces la populaţiile de celule dendritice, care sunt iniţiatori extrem de eficienţi ai răspunsurilor imune primare. Împreună, aceşti factori asigură că indivizii normali nu se imunizează eficient cu material apoptotic derivat din propriile ţesuturi. În schimb, un clearance afectat al celulelor apoptotice este observată la un subgrup de pacienţi cu LES. Dacă materialul apoptotic nu este curăţat eficient de macrofage (de exemplu, în deficienţa de C1q), cantităţile supraprag ale acestuia pot avea acces la populaţii puternice de celule prezentatoare de antigen. În condiţii pro-imune, va iniţia un răspuns la moleculele a căror structură a fost modificată în timpul morţii celulare apoptotice întârziate.

Propagare

Autoanticorpii din lupus pot provoca leziuni tisulare printr-o varietate de mecanisme:

Cel mai frecvent mecanism patogen este generarea şi depunerea complexelor imune, în care antigenul este derivat din celulele deteriorate şi pe moarte. Atunci când concentraţia şi dimensiunea complexelor relevante favorizează depunerea subendotelială, aceste complexe marcant proinflamatorii iniţiază funcţii efectoare inflamatorii care au ca rezultat leziuni tisulare (vezi discuţia anterioară). De o importanţă deosebită este capacitatea complexelor imune de a lega receptorul Fcy, care activează funcţiile efectoare ale celulelor mielomonocitare. Depunerea complexelor imune în rinichi, articulaţii şi piele stă la baza mai multor caracteristici clinice centrale ale LES.

Autoanticorpii se leagă de moleculele extracelulare din organele ţintă şi activează funcţiile efectoare inflamatorii la locul respectiv, cu afectarea ţesuturilor în consecinţă. Exemple ale acestui fenomen includ anemia hemolitică autoimună şi trombocitopenia mediată de anticorpi, precum şi boala de piele fotosensibilă a sindromului lupus neonatal (vezi Manifestările clinice, mai jos).

Autoanticorpii induc direct moartea celulară prin ligaturarea moleculelor de suprafaţă celulară sau prin pătrunderea în celulele vii şi exercitarea efectelor funcţionale.

Este important de menţionat că antigenele intracelulare care conduc răspunsul imun în LES pot fi derivate din celulele deteriorate sau apoptotice. O astfel de deteriorare sau apoptoză apare în mod obişnuit în cursul căilor efectoare imune. Astfel, aceste căi efectoare pot

genera antigen suplimentar, stimulând în continuare sistemul imunitar şi generând încă mai mult antigen. Această autoamplificare este o caracteristică centrală a fazei de propagare a lupusului.

S-a demonstrat recent că interferonii de tip I joacă un rol central în căile de amplificare în LES, cu dovezi clare de activitate crescută a interferonului de tip I în timpul bolii active. Interferonii de tip I induc diferenţierea monocitelor în celule dendritice puternice prezentatoare de antigen. În plus, interferonii de tip I îmbunătăţesc semnalizarea prin receptorii de tip toll (TLR), crescând în mod specific semnalizarea proinflamatoare a antigenelor SLE care conţin acizi nucleici prin TLR 3, 7 şi 9. În plus, interferonii de tip I sensibilizează celulele ţintă la moarte prin diferite căi efectoare inflamatorii, crescând încărcătura de antigen prezentată sistemului imunitar.

Eclarii

Una dintre trăsăturile caracteristice ale unui răspuns imun este stabilirea memoriei imunologice, astfel încât atunci când organismul întâlneşte din nou antigenul, sistemul imunitar răspunde mai rapid şi mai viguros la concentraţii mai mici decât erau necesare pentru a provoca răspunsul primar. Erupţiile în LES par să reflecte memoria imunologică, care apar ca răspuns la reprovocarea sistemului imunitar amorsat cu antigen. Apoptoza nu apare numai în timpul dezvoltării celulelor şi homeostaziei (în special a celulelor hematopoietice şi epiteliale), ci şi în multe stări de boală. Astfel, numeroşi stimuli (de exemplu, expunerea la lumină ultravioletă, infecţia virală, involuţia endometrială şi a epiteliului mamar) pot provoca, în mod posibil, crize de boală.

Manifestări clinice

LES este o boală autoimună multisistemică care afectează predominant femeile în perioada fertilă (vârsta medie la diagnosticare este de 30 de ani). Se caracterizează clinic prin periodicitate, iar numeroasele exacerbări care apar de-a lungul anilor sunt denumite erupţii. Simptomele sunt foarte variabile, dar tind să fie stereotipate la un anumit individ (adică, caracteristicile clinice proeminente rămân adesea constante de-a lungul anilor). Producerea de autoanticorpi specifici este o caracteristică universală. Mai multe sisteme de organe sunt frecvent afectate. Printre acestea, proeminentă este pielea. Fotosensibilitatea şi o varietate de erupţii cutanate specifice LES (inclusiv o erupţie pe regiunea malară, modificări pigmentare discoide ale urechii externe şi eritem peste dorsul degetelor) sunt frecvente. Ca şi cei cu alte boli mediate de complexul imun, pacienţii cu LES pot manifesta o poliartrită simetrică neerozivă. Boala renală, care ia forma unui spectru de glomerulonefritide, este o cauză majoră frecventă de morbiditate şi mortalitate. Pacienţii pot manifesta o varietate de tulburări hematologice (inclusiv anemie hemolitică, trombocitopenie şi leucopenie), inflamaţie a suprafeţelor seroase (inclusiv durere toracică pleuritică şi pericarditică şi peritonită), precum şi mai multe sindroame neurologice (de exemplu, convulsii, sindrom cerebral organic).

Un sindrom LES neonatal intrigant apare la urmaşii mamelor cu anticorpi direcţionaţi împotriva proteinelor Ro, La sau U1-RNP. În această condiţie, transferul pasiv al autoanticorpilor materni prin placentă are ca rezultat boală la făt ca urmare a distrugerii asociate cu anticorpi a ţesuturilor în curs de dezvoltare care exprimă tranzitoriu aceşti antigene. Aceşti anticorpi induc în mod obişnuit fotosensibilitate tranzitorie la nou-născut, iar anticorpii anti-Ro (SSA) pot provoca leziuni permanente ale sistemului de conducere cardiacă, ducând la blocarea congenitală a inimii.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt antigenele împotriva cărora anticorpii sunt direcţionaţi în LES?

Câţi loci genetici diferiţi se crede că conferă susceptibilitate la LES? Care sunt cele mai puternice?

Care se crede că este relaţia dintre apoptoză şi iniţierea LES?

Ce îi împiedică pe indivizi normali să fie imunizaţi la resturile de celule apoptotice? De ce se defectează această apărare a gazdei la pacienţii cu LES?

Care sunt trei stimuli care provoacă de obicei crize de LES?

Care sunt sistemele de organe cele mai afectate în LES?

SINDROMUL SJOGREN

Prezentare clinică

Sindromul Sjogren este o afecţiune reumatică autoimună prevalentă şi lent progresivă în care glandele exocrine sunt ţesutul ţintă principal. Persoanele afectate manifestă frecvent o uscăciune intensă a ochilor (xeroftalmie) şi a gurii (xerostomie), dând naştere denumirii alternative de keratoconjunctivită sicca. Histologic, se observă un infiltrat inflamator mononuclear intens în glandele lacrimale şi, respectiv, salivare afectate. Ca şi alte boli reumatice autoimune, hipergammaglobulinemia policlonală proeminentă şi nivelurile de titru ridicat de autoanticorpi caracteristici sunt caracteristici frecvente ale sindromului.

Epidemiologie

Sindromul Sjogren apare la aproximativ 1-3% din populaţia adultă. Ca şi în cazul LES, prevalenţa este de aproximativ nouă ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Individul afectat prototip este o femeie în decada a patra sau a cincea de viaţă. Sindromul Sjogren apare atât ca afecţiune primară, cât şi ca proces secundar în contextul unei alte afecţiuni reumatismale autoimune bine definite (în special LES şi artrita reumatoidă).

Etiologie

Virusii au fost implicaţi în dezvoltarea sindromului Sjogren, dar lipsesc date concludente. Celulele epiteliale din glandele salivare pot fi infectate cu o serie de agenţi patogeni virali

(inclusiv virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul [CMV], hepatita C, HIV şi virusul coxsackie). Într-un model de şoarece autoimun, infecţia cu CMV duce la infecţia iniţială a glandelor salivare, urmată mai târziu de inflamarea glandelor salivare autoimune. Nu se ştie încă dacă un proces similar are loc în timpul iniţierii bolii umane.

Fiziopatologia

Deşi cauza sindromului Sjogren rămâne neclară, mai multe căi au fost implicate în patogeneza acestuia. Principalul dintre acestea este autoimunitatea la ţesuturile epiteliale, cu un răspuns imun îndreptat împotriva mai multor antigene exprimate în mod ubicuu (de exemplu, Fodrin, Ro şi La), precum şi la unele antigene exprimate în mod specific în celulele epiteliale secretoare (de exemplu, receptorii de acetilcolină muscarinici de tip 3 [M3R]). Se crede că anticorpii la M3R previn secreţia stimulată de salivă şi lacrimi şi pot fi generatori importanţi ai hiposecreţiei care caracterizează boala. În plus, ţesuturile exocrine sunt infiltrate şi cu limfocite citotoxice activate, care induc moartea ductului şi a epiteliului acinar, cu o pierdere progresivă a ţesutului salivar funcţional. Îmbogăţirea HLA-DR3 la pacienţii cu sindrom Sjogren poate reflecta capacitatea sporită a acestor molecule de a prezenta peptide conţinute în autoantigenele patogeni.

Manifestări clinice

Cele mai proeminente simptome prezente în sindromul Sjogren sunt uscăciunea oculară şi orală. Xeroftalmia intensă (uscăciunea oculară) se poate exprima ca iritaţie oculară, cu o senzaţie de corp străin sau cu durere. O astfel de afectare a producţiei de lacrimi creşte riscul de ulcer corneean şi perforaţie.

Scăderea producţiei de salivă, în repaus şi cu stimulare atunci când mănâncă, contribuie la simptomul proeminent al xerostomiei (gura uscată). Persoanele afectate raportează adesea dificultăţi în a înghiţi alimente uscate sau în a vorbi îndelung fără acces la o băutură. Poate apărea o senzaţie alterată a gustului sau o senzaţie de arsură orală. În mod caracteristic, indivizii afectaţi de sindromul Sjogren sunt susceptibili la carii dentare severă şi de nou-apariţie la linia gingiei la mijlocul vieţii adulte. Aceasta reflectă pierderea funcţiilor antibacteriene esenţiale ale salivei, cu o concentrare excesivă a bacteriilor la nivelul suprafeţelor dentare.

Alte suprafeţe epiteliale pot fi afectate în mod similar de secreţiile diminuate şi pot contribui la uscăciune. De exemplu, pacienţii se pot plânge de uscăciune a pielii şi a vaginului. Uscăciunea căilor respiratorii poate da naştere la răguşeală şi bronşită recurentă. Mai mult, este de remarcat faptul că atunci când activarea imună este severă, pacienţii prezintă simptome sistemice, inclusiv oboseală, artralgie, mialgie şi febră scăzută. Alte sisteme de organe potenţial afectate includ rinichii, plămânii, articulaţiile şi ficatul (rezultând nefrită interstiţială, pneumonită interstiţială, poliartrită neerozivă şi inflamaţie a căilor biliare intrahepatice). Jumătate dintre persoanele afectate suferă de boală tiroidiană autoimună. Acei pacienţi cu boală deosebit de severă prezintă un risc crescut de vasculită

cutanată (inclusiv purpură palpabilă şi ulceraţii ale pielii) şi tulburări limfoproliferative (de exemplu, limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei [MALT]).

Tratament

Terapia actuală vizează în primul rând ameliorarea simptomatică. Agenţii disponibili includ lacrimi artificiale, care servesc ca lubrifianţi topici pentru a ajuta la uscarea ochilor. Menţinerea hidratării orale, cu acces la o aprovizionare regulată de băuturi, este încurajată. Utilizarea de gumă şi pastile fără zahăr poate stimula fluxul salivar. Mai recent, au apărut pe piaţă noi agonişti colinergici care au ca scop îmbunătăţirea hidratării orale prin stimularea creşterii producţiei salivare, prin intermediul receptorilor muscarinici, în glandele salivare submandibulare afectate. Tratamentul antiinflamator şi imunosupresor eficient pentru sindromul Sjogren nu a fost încă găsit, ceea ce indică faptul că componentele buclelor critice de amplificare nu au fost încă descoperite. Pentru cei afectaţi de sechele severe ale bolii (inclusiv vasculită sistemică şi mononevrita multiplex), este necesară administrarea de imunosupresie sistemică.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care sunt ţintele cheie ale procesului inflamator care definesc caracteristicile fenotipice clasice ale sindromului Sjogren? Ce celule efectoare imune se infiltrează în aceste ţesuturi?

Ce antigene sunt vizate în mod specific de autoanticorpi în sindromul Sjogren?

MIOPATII INFLAMATORII

Prezentare clinică Miopatiile inflamatorii sunt caracterizate prin dezvoltarea treptată a slăbiciunii motorii progresive care afectează braţele, picioarele şi trunchiul în asociere cu dovezi histologice caracteristice de inflamaţie musculară. În timp ce o astfel de inflamaţie implică predominant muşchiul striat, este important să recunoaştem că muşchiul neted şi chiar muşchiul cardiac pot fi afectaţi în mod similar, deşi mai puţin frecvent. Adesea, pacientul afectat întâmpină dificultăţi crescânde atunci când se ridică dintr-o poziţie aşezată, se ridică din pat sau urcă o scări. Poate deveni din ce în ce mai dificil să ridici mâna şi să ridici vasele de pe un raft superior sau chiar să-ţi periezi părul.

La capătul cel mai sever al spectrului bolii, persoanele afectate pot dezvolta tulburări profunde în înghiţirea alimentelor solide şi în expansiune pulmonară completă, rezultată din implicarea patologică a muşchilor viscerali care afectează ţesuturile musculare esofagiene şi, respectiv, diafragmatice. Aceste manifestări ale bolii pot duce la regurgitarea nazală a lichidelor înghiţite şi la compromisuri respiratorii profunde cu hipoventilaţie. Există, de asemenea, o predilecţie pentru implicarea extramusculară, inclusiv a parenchimului pulmonar (fibroză pulmonară interstiţială) şi a articulaţiilor periferice (poliartrita inflamatorie), iar la cei cu dermatomiozită, inflamaţie uşoară, moderată sau chiar severă a tegumentului. În acelaşi timp, diplopia (vedere dublă rezultată dintr-un muşchi ocular paretic) este clar mai puţin frecventă la pacienţii cu miopatii inflamatorii.

Epidemiologie

Miopatiile inflamatorii sunt tulburări relativ rare. În mod tradiţional, au fost definite două tipuri principale (polimiozita şi dermatomiozita), deşi descoperirile recente asupra patogenezei acestor afecţiuni sugerează că polimiozita „pură" poate fi mai rară decât se credea iniţial. Un al treilea tip, denumit miopatie necrozantă mediată imun, a fost acum recunoscut. S-a estimat că polimiozita apare cu o incidenţă anuală de aproximativ 5 cazuri la milion. Femeile sunt afectate de două ori mai des decât bărbaţii. Interesant este că dermatomiozita are o distribuţie bimodală în ceea ce priveşte vârsta la debut; primul vârf apare în copilărie, iar al doilea vârf apare la mijlocul şi la sfârşitul vieţii adulte. După cum s-a menţionat, polimiozita poate să apară rar ca afecţiune primară, cu toate acestea, fenotipul polimiozitei poate apărea şi în contextul unei alte tulburări reumatice autoimune bine definite, cum ar fi LES, de care altfel nu se poate distinge clinic şi histologic.

Etiologie

Autoanticorpii sunt prezenţi la aproximativ 60% din toţi pacienţii cu miozită inflamatorie. Câţiva dintre aceşti anticorpi sunt strâns legaţi de fenotipuri clinice distincte, iar prezenţa lor poate oferi o perspectivă atât asupra diagnosticului, cât şi asupra prognosticului bolii în cauză. Exemplele includ anticorpi anti-Jo-1 (care vizează histidil tARN sintetaza), care se găsesc la aproximativ 20% dintre toţi pacienţii cu miozită şi la aproximativ 70% dintre pacienţii cu sindrom de suprapunere a miozitei/boală pulmonară interstiţială şi câţiva anticorpi asociaţi cu subfenotipuri unice în dermatomiozită: (a) anticorpi care leagă proteina Mi-a2; (b) anticorpi anti-NXP2, asociaţi cu calcinoză; (c) anticorpi anti-MDA5, asociaţi cu o progresie rapidă la boli pulmonare, împreună cu o formă unică de ulceraţie cutanată; şi (d) anticorpi anti-TIF1y, asociaţi cu un risc crescut de malignitate şi boli severe ale pielii. Deoarece atât antigenii nucleari, cât şi citoplasmatici sunt vizaţi pentru un răspuns imun în aceste boli, pot fi găsiţi atât anticorpi antinucleari (ANA) cât şi anticorpi anticitoplasmatici. În special, miozita Jo-1-pozitivă este tulburarea prototipică a antisintetazei.

Studii recente sugerează că o sursă a acestor autoantigene este însăşi celula musculară în regenerare, care exprimă niveluri mai mari de autoantigene de miozită decât omologul său normal. Unele celule tumorale exprimă, de asemenea, aceleaşi antigene la niveluri ridicate. O ipoteză fiziopatologică intrigantă este că răspunsul imun care vizează antigeni similari atât în celulele tumorale, cât şi în celulele musculare inflamate ar putea fi responsabil pentru legătura dintre miozita inflamatorie şi malignitate.

Fiziopatologia

Miopatiile inflamatorii au mai multe caracteristici patologice similare, dar au şi unele distincte. Acestea includ implicarea neregulată, prezenţa infiltratelor inflamatorii şi zonele cu afectare şi regenerare musculară. Cu toate acestea, interpretarea atentă a specimenelor de biopsie este critică, deoarece (1) mai multe dintre aceste modificări (în special deteriorarea/regenerarea) pot fi observate în muşchii pacienţilor cu „mimice"

neinflamatorii, cum ar fi distrofiile musculare; şi (2) infiltratele inflamatorii sunt rareori observate în miopatiile necrozante. În polimiozită, inflamaţia este localizată în jurul fibrelor musculare individuale („perimiocite”), iar infiltratul este predominant celulele T (CD8+ > CD4+) şi macrofage. S-a sugerat că inflamaţia observată în polimiozită este condusă de autoantigenele exprimate în mediul muscular, având în vedere repertoriul limitat de celule T atât în limfocitele circulante, cât şi în limfocitele infiltrate musculare. Citokinele proinflamatorii pot induce o suprareglare izbitoare a moleculelor MHC clasa I observate pe celulele musculare afectate, dar nu şi pe miocitele normale adiacente. Această reglare MHC clasa I poate duce la leziuni musculare prin interacţiuni specifice antigenului cu celulele T CD8+ infiltrate sau prin mecanisme indirecte prin declanşarea unui răspuns proteic desfăşurat care dăunează celulelor („UPR” sau „stres ER”) în mușchi. Deteriorări suplimentare apar atunci când celulele T infiltrate se degranulează şi eliberează perforină şi granzime proteolitice în locuri specifice de contact în mușchiul afectat.

În dermatomiozită, patologia arată destul de diferit, deşi rezultatul — slăbiciune musculară profundă — este acelaşi. Principalele semne patologice ale acestei afecţiuni includ atrofia la periferia fasciculelor musculare („atrofie perifasciculară”) şi un infiltrat predominant de celule B şi celule T CD4+ localizat în spaţiul perifascicular şi perivascular din jurul capilarelor (care sunt reduse ca număr). Se observă şi activarea cascadei complementului. Implicarea majoră a capilarelor a determinat mulţi experţi să sugereze că tulburarea primară în dermatomiozită este o vasculită a vaselor mici, miozita care apare mai târziu ca urmare a ischemiei şi reparării tisulare. Modificările caracteristice ale pielii şi ale unghiilor capilare observate la pacienţii cu dermatomiozită sprijină această noţiune. Dovezi recente au implicat calea interferonului de tip 1 în patogeneza dermatomiozitei. Expresia localizată şi inducerea proteinelor inductibile de IFN au loc la locul leziunii musculare la pacienţii cu dermatomiozită, iar profilarea expresiei genelor a arătat o expresie crescută a transcrierilor asociate în mușchiul dermatomiozită. Mai mult, s-au observat modificări caracteristice expresiei IFN în pereţii capilari musculari afectaţi, sugerând o expresie localizată la aceste locuri.

O asociere specifică de anticorpi a fost descrisă la până la 40% dintre pacienţii cu o formă de miopatie necrozantă. La un subgrup de pacienţi cărora li s-a administrat un medicament cu statine pentru a-şi trata nivelul crescut de colesterol, au fost demonstrati anticorpi la ţinta celulară a statinei în sine, anti-HMG CoA-reductaza. Aceşti pacienţi au o formă severă de miopatie necrozantă care poate persista chiar şi după retragerea medicaţiei cu statine.

Manifestări clinice

Miopatiile inflamatorii încep în mod caracteristic de la un număr de săptămâni până la câteva luni. Simptomul caracteristic este slăbiciunea. Aceasta implică în mod caracteristic extremităţile superioare şi inferioare şi este predominant mai degrabă proximală decât distală. În timp ce durerea musculară sau mialgia pot fi prezente, slăbiciunea este simptomul predominant. Activităţile zilnice de rutină pe care altminteri le-ar putea considera de la sine înţelese pot deveni o corvoadă, sau chiar un calvar imposibil de realizat. Un exemplu este ridicarea în picioare de pe un scaun sau de pe scaunul de toaletă. În plus,

trăsăturile cutanate ale dermatomiozitei pot fi destul de debilitante şi includ o senzaţie dureroasă, de arsură a pielii afectate, precum şi crăparea pielii şi chiar deteriorarea cu ulceraţie deschisă.

Există patru criterii caracteristice pentru diagnosticul polimiozitei: (1) slăbiciune; (2) parametrii de laborator crescuti ai ţesutului muscular (de exemplu, creatin fosfokinaza sau aldolaza); (3) o electromiogramă iritabilă la evaluarea electrodiagnostic (producând unde ascuţite şi descărcări spontane); şi (4) un infiltrat inflamator la evaluarea histologică. La pacienţii cu dermatomiozită, un al cincilea criteriu este o erupţie cutanată caracteristică. Decolorarea eritematoasă şi/sau violacee poate apărea în jurul exteriorului ochiului sau într-o distribuţie a gâtului în V pe trunchi. Aceste modificări prototipice ale pielii sunt denumite heliotrop periorbital şi, respectiv, semnul şal. Erupţiile eritematoase solzoase pot apărea şi pe suprafaţa extensorului articulaţiilor metacarpofalangiene (MCP) şi interfalangiene proximale (PIP) şi sunt denumite semnul Gottron. La copiii cu dermatomiozită pot apărea foi extinse de calcificare a muşchilor şi a ţesuturilor moi. Deşi au fost propuse eforturi recente de modificare a criteriilor de diagnostic iniţiale, prin integrarea unor modalităţi imagistice mai noi, inclusiv imagistica prin rezonanţă magnetică sau folosind autoanticorpi mai noi cu specificităţi pentru miopatiile inflamatorii, criteriile originale rămân la baza acestor două tulburări musculare.

O caracteristică clinică suplimentară importantă a miopatiilor inflamatorii a fost descoperirea unei asocieri cu cancerul în mai multe grupuri demografice şi în rândul populaţiilor diverse. La pacienţii adulţi, noul diagnostic al unei miopatii inflamatorii anunţă frecvent apariţia concomitentă sau dezvoltarea ulterioară în 1-5 ani de la o malignitate. Veridicitatea acestei observaţii a fost confirmată în mai multe studii pe populaţie care leagă diagnosticele de dermatomiozită şi polimiozită cu cancerul din registrele de cancer. Un diagnostic de dermatomiozită implică un risc de două ori mai mare de apariţie a malignităţii incidente, în special cancere de stomac, plămâni, sân, colon şi ovar.

Tratament

Corticosteroizii sunt terapia de primă linie pentru miopatiile inflamatorii şi sunt adesea necesari în doze mari, pe o perioadă îndelungată de timp, pentru a aduce sub control inflamaţia marcată în ţesuturile musculare afectate şi pentru a restabili capacitatea funcţională deplină a pacientului. Prin urmare, este indicată o revizuire atentă a dovezilor clinice şi histologice care susţin diagnosticul unei miopatii inflamatorii, pentru a fi siguri că potenţiala toxicitate asociată medicamentului la care va fi expus pacientul este justificată. În plus, clinicianul trebuie să recunoască, de asemenea, că un subgrup de pacienţi refractari la tratament cu presupusă polimiozită poate fi de fapt cazuri de miopatie toxică (adică, legată de utilizarea colchicinei sau a unei statine) sau poate fi atribuită unei miopatii diferite (de exemplu, miozită cu corp de incluziune). Agenţii imunosupresivi de linia a doua integraţi în algoritmii de tratament pentru miopatiile inflamatorii includ metotrexat, micofenolat de mofetil, imunoglobulină intravenoasă şi rituximab.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce părţi ale corpului pot deveni slabe şi ce tipuri de celule musculare sunt vizate de sistemul imunitar în diferitele forme clinice ale miopatiilor inflamatorii?

Care este ţinta antigenului şi cea mai proeminentă manifestare viscerală a sindromului antisintetază prototip?

Ce tip de celulă mielomonocitară este prezent în mod obişnuit în infiltratul inflamator caracteristic polimiozitei şi unde se observă în ţesutul muscular? Ce zici de dermatomiozită?

ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Prezentare clinică

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie sistemică cronică caracterizată prin inflamaţia simetrică persistentă a mai multor articulaţii periferice. Este una dintre cele mai frecvente boli inflamatorii reumatice şi se caracterizează prin dezvoltarea unei proliferări inflamatorii cronice a mucoasei sinoviale ale articulaţiilor diartrodiale, ceea ce duce la distrugerea agresivă a cartilajului şi eroziuni osoase progresive. Netratată, RA duce adesea la distrugerea progresivă a articulaţiilor, dizabilităţi şi moarte prematură.

Epidemiologie

Prevalenţa PR în Statele Unite este de aproximativ 1% în populaţia generală; rate similare de prevalenţă au fost observate la nivel mondial. Tulburarea apare de aproximativ trei ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi şi are debutul maxim în decada a cincea până la a şasea de viaţă.

Etiologie

RA este o boală autoimună sistemică în care activarea anormală a celulelor B, a celulelor T şi a efectorilor imunitari înnăscuţi provoacă leziuni ale ţesuturilor proprii ale pacientului. În timp ce cea mai mare parte a activităţii inflamatorii în RA are loc în sinoviale articulare, alte ţesuturi, cum ar fi plămânii, pielea şi vasele de sânge pot fi afectate. Deşi cauza RA este necunoscută, un set complex de factori genetici şi de mediu pare să contribuie la susceptibilitatea bolii. Deoarece incidenţa RA a fost observată a fi similară în multe culturi şi regiuni geografice de pe tot globul, se presupune că expunerile de mediu care provoacă RA trebuie să fie distribuite pe scară largă. RA precoce este îndeaproape imitată de artrita inflamatorie tranzitorie precipitată de mai mulţi agenţi patogeni microbieni. Cu toate acestea, deşi un rol al infecţiei în dezvoltarea RA a fost postulat de mult timp, acesta nu a fost încă dovedit satisfăcător. Alelele specifice MHC clasa II (de exemplu, HLA-DR4) au fost strâns legate de susceptibilitatea şi severitatea bolii în RA (vezi Factorii genetici).

Fiziopatologia

O mare parte din leziunile patologice care caracterizează RA este centrată în jurul căptuşelilor sinoviale ale articulaţiilor. Sinovia normală este compusă dintr-o căptuşeală celulară subţire (una până la trei straturi celulare groase) şi un interstiţiu subiacent, care

conţine vase de sânge, dar puţine celule. Sinovia furnizează în mod normal nutrienţi şi lubrifiere cartilajului articular adiacent. Sinovia RA, în schimb, este marcant anormală, cu un strat de căptuşeală foarte extins (8-10 celule grosime) compus din celule activate; un interstitiu puternic inflamator plin cu celule B, celule T şi macrofage; şi modificări vasculare, inclusiv tromboză şi neovascularizare. În locurile în care sinoviul şi cartilajul articular sunt învecinate, ţesutul sinovial RA (numit pannus) invadează şi distruge cartilajul şi osul adiacente. Un rol major pentru osteoclaste (celule multinucleate care mediază resorbţia osoasă) în patogenia bolii este, de asemenea, sugerat de boala osoasă erozivă frecvent observată la pacienţii cu PR. Studiile au arătat că factorii proinflamatori prezenţi în articulaţia RA pot amplifica formarea şi activitatea osteoclastelor.

Deşi cauzele RA rămân neclare, mai multe componente importante ale patogenezei au fost elucidate. Au fost identificaţi factori genetici şi de mediu specifici care predispun la dezvoltarea RA, la fel ca căile dereglate care conduc la inflamaţia continuă. După cum sa discutat anterior (vezi Lupus eritematos sistemic), este util să se separe fazele de iniţiere şi de propagare ale bolii şi să recunoaştem că fenotipul RA stabilit reflectă o stare inflamatorie auto-susţinută şi amplificată.

Iniţiere

Factori genetici — Un rol clar pentru factorii genetici este demonstrat de studiile care arată o rată de concordanţă de 15-35% între gemenii identici. Cei mai frapanţi dintre aceşti factori genetici definiţi până în prezent este un subset specific de alele MHC clasa II a căror prezenţă pare să determine predominant dezvoltarea şi severitatea bolii (pacienţii homozigoţi pentru alelele asociate bolii au boala cea mai gravă). Aceste molecule MHC funcţionează ca schele prezentatoare de antigen, care prezintă peptide celulelor T CD4. Alelele asociate bolii (de exemplu, HLA-DR4, HLA-DR1, altele) împărtăşesc un motiv QKRAA consens în şanţul de legare a peptidei şi, prin urmare, sunt denumite alele „epitop partajat". S-a postulat că aceste alele prezintă antigene critice pentru celulele T autoreactive, care joacă un rol în iniţierea şi determinarea progresiei bolii. Printre acestea, autopeptidele, în care reziduurile de arginină au fost modificate post-translaţional la aminoacidul neclasic citrulină, s-a dovedit că se leagă în mod preferenţial la şanţul alelelor cu epitop partajat. Studii recente de asociere genetică la nivelul genomului de mare randament au identificat câţiva factori de risc genetici suplimentari asociaţi cu dezvoltarea RA. Aceste gene (adică, PADI4, PTPN22, CTLA4, STAT4, altele) sunt implicate în generarea şi propagarea răspunsurilor inflamatorii şi, eventual, producerea de autoanticorpi.

Factori de mediu - fumatul şi infecţia sunt cei doi factori de mediu care au fost cel mai puternic implicaţi în patogenia RA. Dovezile tot mai mari sugerează că răspunsurile imune la „autoantigenele" vizate în RA pot începe în afara articulaţiilor, în locuri expuse direct la o varietate de insulte ale mediului. La suprafeţele mucoasei, cum ar fi parodonţiul şi plămânul, factorii de mediu pot interacţiona cu alelele de risc genetic pentru a induce boli autoimune. Deşi numeroşi agenţi patogeni bacterieni şi virali au fost investigaţi ca având, probabil, un rol în iniţierea RA, examinarea nu a reuşit să

identifice un rol cauzal clar pentru orice cauză infecțioasă specifică. Este posibil ca oricare dintre mai mulți agenți infecțioși diferiți să poată induce modificări care culminează cu inițierea bolii articulare la indivizii susceptibili.

3. Autoanticorpi – Recunoașterea imună a unui set specific de „auto-antigene" pare a fi un factor important în generarea fenotipului RA. O caracteristică distinctă a bolii este dezvoltarea de autoanticorpi conduși de antigen, inclusiv factorii reumatoizi IgG (anticorpi care recunosc porțiunea Fc a altor molecule IgG) și anticorpi anti-proteine citrulinate (ACPA). Foarte specifice pentru RA, ACPA-urile sunt detectate prin testul de anticorpi cu peptidă citrulinată anticiclică (anti-CCP). Important este că atât factorul reumatoid, cât și ACPA pot fi prezenți în serul pacienților cu ani înainte de debutul bolii, făcându-i markeri de diagnostic valoroși.

Propagare

Citrulinare - Odată ce boala este stabilită, autoantigenele și componentele sistemului imunitar interacționează pentru a amplifica procesul bolii. În boala stabilită, ACPA-urile par a fi un marker al unui fenotip RA mai distructiv și mai agresiv. Prin urmare, proteinele citrulinate pot juca roluri importante atât în dezvoltarea, cât și în propagarea RA, dar motivele pentru care aceste proteine modificate sunt vizate în RA sunt necunoscute. Explicațiile potențiale includ o creștere a expresiei sau activității enzimelor peptidil arginină deiminaza (PAD) în țesuturile țintă de RA. Familia de enzime PAD mediază conversia argininei în citrulină, generând țintele proteinelor citrulinate ale ACPA. Aceste peptide citrulinate se leagă, de asemenea, în mod preferențial la alelele epitopului comun asociate bolii și sunt recunoscute de celulele T autoreactive. Dintre cei cinci membri ai familiei de enzime PAD, PAD2 și PAD4 sunt cei mai puternic implicați în patogenia RA. În special, polimorfismele din ambele gene (PADI2 și PADI4) au fost legate de dezvoltarea RA; ambele enzime sunt crescute în articulația RA; și s-a demonstrat că ambele enzime generează autoantigene citrulinate. Autoanticorpii la enzima PAD4 în sine se găsesc și la un subgrup de pacienți cu RA și sunt asociați cu leziuni articulare severe. Acest lucru sugerează că activitatea continuă a PAD și producția continuă de autoantigene citrulinate pot contribui importanți la propagarea bolii la pacienții cu RA.

Citokine - Producția îmbunătățită de citokine proinflamatorii este o caracteristică dominantă a RA cu producerea de celule TH1 (de exemplu, IFNy, TNFa), TH17 (de exemplu, IL-17, IL-23) și înnăscute (de exemplu, IL-10, IL-6, factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage) [GM-CSF]. Deși profilul de citokine în sinoviul RA este extrem de complex, numeroase citokine fiind exprimate simultan, studiile au demonstrat în mod persuasiv că inhibarea chiar și a unei singure citokine cheie poate avea beneficii terapeutice dramatice. În special, TNFa este un mediator important în amonte în propagarea procesului inflamator RA. Astfel, atunci când căile din aval de TNFa sunt inhibate cu receptori solubili de TNFa sau cu anticorpi monoclonali la TNFa, la mulți pacienți se observă un efect rapid și semnificativ benefic asupra sinovitei inflamatorii și asupra stării generale de bine (vezi Tratament). Interesant, este

apreciat clinic că efectele tratamentului anti-TNFa sunt limitate la durata terapiei, iar simptomele şi semnele inflamaţiei revin adesea rapid la întreruperea terapiei. Acest lucru indică secreţia continuă de citokine proinflamatorii ca un factor important al propagării bolii în RA.

Manifestări clinice

RA este de obicei o boală persistentă, progresivă, care se prezintă la femei în anii de mijloc ai vieţii. Oboseala şi inflamaţia articulaţiilor, caracterizate prin durere, umflături, căldură şi rigiditate matinală, sunt semnele distinctive ale bolii. Aproape invariabil, mai multe articulaţii sinoviale mici şi mari sunt afectate atât pe partea dreaptă cât şi pe partea stângă a corpului într-o distribuţie simetrică. Este tipică implicarea articulaţiilor mici ale mâinilor, încheieturilor şi picioarelor, precum şi a articulaţiilor periferice mai mari, inclusiv şoldurile, genunchii, umerii şi coatele. Articulaţiile afectate sunt demineralizate, iar cartilajul articular şi osul juxta-articular sunt erodate de inflamaţia sinovială, inducând deformări articulare. Deşi coloana inferioară a coloanei vertebrale este cruţată, poate apărea implicarea cervicală, care poate duce la instabilitate a coloanei vertebrale. În cazurile foarte active pot apărea manifestări extraarticulare. Acestea includ noduli pulmonari, boala pulmonară interstiţială, noduli „reumatoizi" subcutanaţi (prezenti de obicei pe suprafeţele extensoarelor), inflamaţia oculară (inclusiv sclerita) şi arterita de dimensiuni mici până la mijlocii.

Tratament

Tratamentul prompt şi agresiv pentru controlul inflamaţiei în PR poate încetini sau chiar opri eroziunea progresivă a articulaţiilor. O serie de medicamente imunomodulatoare au demonstrat beneficii în tratarea RA. Calea principală prin care metotrexatul - medicamentul cel mai frecvent utilizat ca terapie cu un singur agent pentru RA - acţionează pentru a diminua inflamaţia articulaţiilor este încă dezbătută. O ipoteză sugerează că metotrexatul induce o eliberare locală crescută de adenozină, un mediator antiinflamator cu acţiune scurtă.

RA este una dintre primele condiţii în care modificatorii biologici ai căilor patogene definite au fost utilizaţi cu succes pentru a trata boala. Inhibitorii de TNFa au fost primii care au fost dezvoltaţi şi acţionează prin sechestrarea citokinei şi blocarea funcţiilor sale de promovare a bolii. Acest lucru poate fi realizat fie prin administrarea unei forme solubile recombinante a receptorului TNFa (etanercept) sau a anticorpilor monoclonali la TNFa (de exemplu, infliximab, adalimumab). Strategii terapeutice similare au fost adoptate pentru blocarea efectelor inflamatorii ale IL-1p (de exemplu, cu anakinra) şi IL-6 (de exemplu, cu tocilizumab) şi sunt dezvoltate pentru alte citokine asociate RA. Deşi aceşti agenţi au o probabilitate mare de a obţine beneficii la pacienţii cu RA, utilizarea lor este încă limitată de costul lor ridicat şi de riscurile potenţiale de toxicitate asociată medicamentului (inclusiv susceptibilitatea la infecţii şi afecţiuni maligne şi inducerea altor sindroame autoimune). Mai mult, deşi sunt printre cei mai puternici agenţi descrişi până acum pentru controlul RA, rămân pacienţi care nu reuşesc să experimenteze remisiunea bolii atunci când sunt trataţi cu un singur agent. Ca principiu general al terapiei în RA, se pare că utilizarea mai multor

agenţi cu mecanisme de acţiune (probabil) diferite şi complementare poate duce la beneficii suplimentare. Succesul recent al inhibitorilor cu molecule mici care blochează căile de semnalizare a citokinelor (de exemplu, inhibitorii janus kinazei) oferă o nouă strategie pentru blocarea simultană a efectelor proinflamatorii ale citokinelor multiple. Celulele T, celulele B şi celulele prezentatoare de antigen (APC), precum şi interacţiunile dintre aceste celule, joacă un rol important în faza de propagare a RA. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că agenţi biologici suplimentari au demonstrat, de asemenea, eficacitate în tratamentul RA, incluzând, dar fără a se limita la, agenţi care inhibă celulele B (de exemplu, rituximab) şi care induc co-stimularea celulelor T de către APC (de exemplu, CTLA4-lg).

PUNCTUL DE VERIFICARE

Care este epitopul comun şi cum se crede că contribuie la patogenia RA?

Care doi factori de mediu au fost implicaţi ca având un rol în iniţierea RA?

Care sunt autoanticorpii obişnuiţi prezenţi la pacienţii cu RA şi ce antigene vizează aceştia?

Descrieţi cinci caracteristici ale artritei inflamatorii observate la pacienţii cu RA.

Selectaţi patru agenţi terapeutici RA cu mecanisme de acţiune distincte şi descrieţi modul în care reduc inflamaţia.

SPONDILOARTROPATIE

Prezentare clinică

Spondiloartropatiile sunt un grup de boli reumatismale inflamatorii care se prezinta in mod caracteristic cu lombalgie inflamatorii si o oligoartrita asimetrica a articulatiilor periferice. Aceste tulburări - spondilita anchilozantă, artrita reactivă, artrita asociată bolii inflamatorii intestinale şi artrita psoriazică - sunt mai frecvente în rândul bărbaţilor şi încep de obicei în viaţa de adult tânăr.

Etiologie

Cercetări ample de-a lungul mai multor decenii au legat molecula MHC clasa I HLA-B27 (B27) cu susceptibilitatea la spondiloartropatii. Există atât date convingătoare bazate pe populaţie, cât şi modele animale pentru a susţine această asociere. Marea majoritate (>90% dintre pacienţii caucazieni cu spondilită anchilozantă) sunt pozitive pentru alela HLA-B27. Deşi frecvenţa sa este mai mică în rândul afro-americanii cu spondilită anchilozantă, dintre care aproximativ jumătate adăpostesc gena B27, frecvenţa HLA-B27 în ambele grupuri rasiale o depăşeşte cu mult pe cea a populaţiei generale. În special, frecvenţa de fond a HLA-B27 este de 8% în rândul populaţiilor caucaziene şi de 4% în rândul populaţiilor afro-americane, subliniind puterea asocierii sale cu spondilita anchilozantă.

În plus, într-un model de rozătoare bine stabilit, şobolanii care sunt atât modificaţi genetic pentru a poseda gena umană B27, cât şi crescuţi într-un mediu cu expunere la bacterii

anaerobe, dezvoltă inflamaţie a pielii şi a ţesuturilor articulare şi gastrointestinale la 10 săptămâni de viaţă. Prin reproducerea fenotipului uman într-un model animal, întăreşte rolul expunerii la organisme străine în rândul gazdelor susceptibile genetic în dezvoltarea bolii. În schimb, rozătoarele similare care posedă mutantul B27 sau cele care posedă B27 uman, dar crescute în condiţii fără germeni, nu dezvoltă o spondiloartropatie.

Fiziopatologia

Din punct de vedere al profilului de laborator, persoanele afectate de o spondiloartropatie sunt seronegative pentru factorul reumatoid, dar sunt de obicei pozitive pentru markerul de suprafaţă major de histocompatibilitate al suprafeţei celulare HLA-B27. Anemia poate fi observată ca o consecinţă a inflamaţiei şi ca un răspuns reactant în fază acută.

Deşi B27 a fost legat de spondiloartropatii de zeci de ani, modul în care se interacţionează cu sistemul imunitar pentru a facilita iniţierea şi propagarea bolii rămâne neclar. O ipoteză este că antigenele „auto" sau străine (microbiene), legaţi de şanţul de legare HLA-B27, pot fi recunoscuţi de receptorii celulelor T ai celulelor T autoreactive CD8+, incitând un răspuns inflamator. O ipoteză alternativă este că o pliere greşită a moleculei B27 în interiorul celulei are ca rezultat stresul reticulului endoplasmatic care declanşează un răspuns proteic nepliat şi o reglare în sus a nivelurilor de citokine IL-23. Totuşi, o a treia ipoteză este că lanţurile grele libere de B27, atunci când sunt exprimate la suprafaţa celulei, sunt recunoscute de celulele care poartă receptori asemănătoare imunoglobulinei ucigaşe şi declanşează un răspuns inflamator.

Mediul citokinelor este, de asemenea, o componentă importantă a inflamaţiei asociate spondiloartropatiei. Un rol emergent şi proeminent pentru IL-17 şi IL-23 a ieşit la lumină în patogeneza spondiloartropatiilor, în special spondilita anchilozantă şi artrita psoriazică. Au fost detectate, de asemenea, niveluri crescute de IL-12. Studiile de asociere la nivelul genomului au demonstrat o legătură între receptorul IL-23 şi polimorfismele unice de nucleotide ale receptorului IL-12 în spondilita anchilozantă. Mai mult, o regiune intergenică între aceste două loci modulează activitatea amplificatorului şi nivelurile crescute de diferenţiere a celulelor TH1. În plus, celulele TH17 au fost detectate în circulaţia, articulaţiile coloanei vertebrale şi sinoviale la pacienţii cu activitate ridicată a bolii. Aceste citokine activate şi celule efectoare joacă, de asemenea, un rol în resorbţia şi remodelarea osoasă.

Manifestări clinice

Printre toate tulburările de spondiloartropatie, durerile inflamatorii de spate sunt frecvente, la fel ca şi oligoartrita asimetrică, care implică adesea articulaţiile extremităţilor inferioare, mai degrabă decât superioare. Nu numai că articulaţiile sinoviale axiale şi periferice pot deveni rigide, dureroase sau umflate, dar există o predilecţie pentru entezită sau inflamaţie la locul anatomic în care tendonul sau ligamentul se inserează în os. O caracteristică extraarticulară notabilă comună acestor afecţiuni este inflamaţia ochiului, în special uveita anterioară sau iridociclita, producând un ochi roşu, dureros, fotofob.

Spondilita anchilozantă

Semnul distinctiv al spondilitei anchilozante este durerea de spate inflamatorie. Pacienţii afectaţi raportează în mod caracteristic durere, rigiditate sau durere în linia mediană a spatelui inferior. Un astfel de disconfort de spate apare în mod caracteristic la începutul zilei, la trezirea din somn, şi se ameliorează în următoarele câteva ore, coincizând cu deambularea şi activitatea. Caracteristicile sistemice ale spondilitei anchilozante includ o predilecţie pentru sistemele de organe oculare (uveită anterioară acută), pulmonare (bule pulmonare apicale, fibroză interstiţială) şi cardiace (regurgitaţie aortică, bloc de conducere atrioventricular).

Artrita reactivă

Există o relaţie temporală şi cauzală bine stabilită între debutul unei oligoartrite asimetrice intense şi o infecţie antecedentă a tractului gastrointestinal sau genito-urinar. Pacienţii afectaţi experimentează în mod caracteristic un genunchi dureros, rigid şi umflat, urmat de durere şi umflare a încheieturii mâinii sau a gleznei pe partea opusă a corpului. Triada clasică de uveită, uretrită şi artrită poate fi reţinută folosind mnemonicul care a afectat pacienţii „nu pot vedea, face pipi sau se căţăra într-un copac!" Chlamydia trachomatis este un organism obişnuit care infectează tractul genito-urinar, inducând uretrita şi, ulterior, predispunând la această aşa-numită „artrită reactivă". Bacteriile enterice gram-negative, inclusiv Shigella flexneri, Yersinia enterocolitica şi Campylobacter jejuni, pot provoca mai întâi inflamaţia tractului gastrointestinal şi mai târziu o artrită reactivă post-dizenterie.

Artrita asociată bolilor inflamatorii intestinale

Atât boala Crohn, cât şi colita ulceroasă pot provoca episoade recurente de dureri abdominale, asociate cu diaree, scaune cu sânge, febră, scădere în greutate şi stare de rău. Dintre adulţii tineri afectaţi, 1 din 4 dezvoltă o artrită inflamatorie asociată, în special a articulaţiilor extremităţilor inferioare. Pacienţii pot prezenta, de asemenea, inflamaţia coloanei vertebrale lombare şi/sau a articulaţiilor pelvine, dând naştere la dovezi radiografice de entesofite ale corpului vertebral (numite şi sindesmofite) şi/sau sacroiliită. Mai mult, nivelul activităţii bolii în articulaţiile periferice afectate este strâns paralel cu activitatea bolii în tractul gastrointestinal, aşa cum este evaluat clinic, endoscopic şi histologic. În contrast, dovezile radiografice ale propagării bolii în scheletul axial (adică, spondilita, sacroileita) pot continua şi progresa independent de activitatea bolii intestinale.

Artrita psoriazică

Se estimează că 1% din populaţia adultă din SUA prezintă semne cutanate de psoriazis, caracterizate prin plăci solzoase eritematoase bine delimitate, dintre care unele dezvoltă o artrită asociată. De fapt, există mai multe subseturi distincte de artrită psoriazică, inclusiv (a) o oligoartrită asimetrică care afectează articulaţiile extremităţilor inferioare; (b) o poliartrită simetrică care afectează articulaţiile extremităţilor superioare şi inferioare; (c) implicarea monoarticulară numai a unei articulaţii interfalangiene distale; (d) o artrită distructivă a articulaţiei degetelor care produce „telescopare", o scurtare a degetului ca o

consecinţă a distrugerii şi resorbţiei osoase agresive (artrita mutilans); şi (e) implicarea scheletului axial (spondilită, sacroileită).

Tratament

Timp de zeci de ani, abordarea de primă linie pentru gestionarea rigidităţii coloanei vertebrale şi a artritei articulaţiilor periferice pentru cei cu o tulburare de spondiloartropatie activă a fost agenţii antiinflamatori nesteroidieni. În continuare, şi în mod similar cu tratamentul RA, atât metotrexatul, cât şi sulfasalazina au devenit, în anii 1980 şi 1990, medicamente frecvente de linia a doua utilizate pentru a controla durerea şi rigiditatea acestor afecţiuni. Apoi, ca şi în cazul RA, în următorii 20 de ani au venit informaţii din laborator despre rolurile cruciale ale citokinelor, în special TNFa, în propagarea bolii. Aceste perspective investigative au furnizat o bază biologică pentru o nouă modalitate terapeutică prin identificarea citokinelor specifice pentru a antagoniza. Ulterior, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA (FDA) a aprobat utilizarea inhibitorilor de TNFa pentru pacienţii cu spondilită anchilozantă, artrită psoriazică şi spondiloartrită în boala inflamatorie intestinală activă (atât boala Crohn moderată până la severă şi colita ulceroasă).

FDA a aprobat apoi utilizarea secukinumab, un inhibitor al IL-17A, pentru tratamentul spondilitei anchilozante şi artritei psoriazice. În plus, ustekinumab, încă un nou anticorp monoclonal care vizează IL-12 şi IL-23, a fost aprobat în mod similar de FDA pentru aceleaşi indicaţii. Beneficiul terapeutic al acestor antagonişti de citokine demonstrat în studiile clinice randomizate subliniază şi mai mult rolul lor în mediarea activităţii bolii în tulburările de spondiloartropatie.

Mai recent, apremilast, un inhibitor al fosfodiesterazei-4 care creşte nivelurile intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (AMPc), a demonstrat beneficii terapeutice la pacienţii cu artrită psoriazică. Fiecare dintre aceşti noi agenţi biologici modifică aparent echilibrul dintre şi pro şi anti-

mediatori inflamatori pentru a obţine beneficii clinice.

PUNCTUL DE VERIFICARE

Ce tulburări constituie spectrul spondiloartropatiilor?

Care genă conferă susceptibilitate la dezvoltarea unei spondiloartropatii, cel mai evidentă în spondilita anchilozantă?

Ce citokine au fost găsite la niveluri crescute în spondiloartropatii? Cum au fost vizate în practica clinică pentru a ameliora activitatea bolii?

STUDII DE CAZ

Yeong Kwok, MD

(Vezi capitolul 25, p. 789-91 pentru răspunsuri)

CAZUL 126

Un bărbat de 58 de ani cu antecedente îndelungate de hipertensiune arterială esenţială tratată şi insuficienţă renală uşoară se prezintă la clinica de urgenţă plângând durere la genunchiul drept. Furnizorul său de asistenţă medicală primară l-a văzut în urmă cu o săptămână şi i-a adăugat un diuretic tiazidic pentru a-şi îmbunătăţi controlul tensiunii arteriale. Se simţea bine până în noaptea dinaintea vizitei la clinică, când a observat o oarecare roşeaţă şi o uşoară umflare a genunchiului. S-a culcat şi a fost trezit devreme de umflături şi dureri semnificative. Putea să meargă doar cu ajutor. Nu are istoric de traumatism la genunchi.

Examenul fizic a confirmat prezenţa unui genunchi drept umflat, care era eritematos şi cald. Aspiraţia articulară a recuperat lichid sinovial abundent galben închis, tulbure. O analiză microscopică a demonstrat 30.000 de leucocite/pL, o coloraţie Gram negativă şi multe cristale birefringente negative, asemănătoare unui ac, compatibile cu guta acută.

Întrebări

Ce factori ar fi putut precipita această criză de gută?

Descrieţi căile inflamatorii implicate în guta acută.

Ce agenţi ar trebui să ia în considerare medicul de urgenţă în tratarea acestei crize de gută? Care sunt mecanismele lor de acţiune?

CAZUL 127

Un tânăr de 24 de ani prezintă o erupţie cutanată care se agravează. În urmă cu o săptămână, el a fost la un centru de îngrijire de urgenţă cu o durere în gât şi a fost diagnosticat cu „faringite streptococi". I s-a prescris penicilină şi era din ce în ce mai bine. Cu o zi înainte de prezentare, el a observat dezvoltarea unei erupţii cutanate roz pe trunchi, iar în ziua evaluării sale, aceasta s-a extins la braţe şi picioare. La examinare, pacientul are o erupţie maculopapulară simetrică care îi acoperă extremităţile şi trunchiul. Unele dintre leziunile de pe picioarele lui sunt palpabile.

Întrebări

Care este cauza probabilă a erupţiei cutanate la acest pacient?

Care este patofiziologia de bază în acest caz?

Ce alte organe poate afecta această tulburare şi de ce?

CAZUL 128

O femeie afro-americană de 22 de ani cu antecedente familiale de LES raportează artralgii intermitente la genunchi. Ea neagă orice erupție cutanată pe față, fotosensibilitate, durere în piept și dificultăți de respirație. Este convinsă că are lupus și solicită analize de sânge de confirmare.

Întrebări

Ce anamneză suplimentară poate fi de ajutor în susținerea diagnosticului de

lupusul ca cauză a artralgiilor acestui pacient?

De ce este esențial să obțineți un istoric de medicație atunci când luați în considerare acest diagnostic?

Descrieți trei mecanisme posibile ale leziunii tisulare induse de autoanticorpi în LES.

Descrieți istoria naturală a bolii. Ce stimuli au fost implicați în exacerbările care îi punctează cursul?

CAZUL 129

O femeie de 45 de ani vine la clinică plângându-se de agravarea progresivă a ochilor și a gurii uscate în ultimul an. La început, ea a crezut că poate fi o agravare a alergiilor, dar ochii ei se simt iritați tot timpul, de parcă ar avea nisip în ei. Ea obține o ușoară ușurare cu picături pentru ochi fără prescripție medicală. Gura i s-a simțit, de asemenea, uscată și i-a fost greu să mănânce anumite alimente, cum ar fi pâinea și biscuiții, și să poarte conversații prelungite din cauza limbii ei lipite de cerul gurii. Recent și-a văzut medicul dentist și s-a descoperit că are două carii, prima din copilărie. Examenul fizic este notabil pentru injectarea ușoară a conjunctivei ei, dar este normal în rest.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil al acestui pacient și care sunt cele mai frecvente două simptome prezente ale acestei afecțiuni?

Care sunt potențialele complicații ale acestui sindrom în boala severă?

CAZUL 130

O femeie de 55 de ani vine la cabinetul tău cu un sentiment progresiv de slăbiciune. Era sănătoasă până în urmă cu aproximativ șase săptămâni, când a început să aibă probleme să se ridice de pe un scaun jos. Acest simptom a devenit mai pronunțat de-a lungul timpului și a observat, de asemenea, dificultăți în a urca scările și a-și peria părul. Umerii și coapsele îi sunt ușor dureroase, dar nu dureroase. Ea arată bine, cu semne vitale normale și un examen fizic esențial normal, cu excepția sensibilității ușoare a mușchilor umerilor și coapsei. Ea nu are o erupție cutanată. Testele de laborator se remarcă pentru un nivel al creatin fosfokinazei de 840 UI/L (normală femeie: 26-180 UI/L) și o valoare aldolazei de 32 UI/L

(normal: 1,0-7,0 UI/L). Electromiograma ei arată că mușchii ei produc valuri ascuțite și descărcări spontane. Este diagnosticată cu polimiozită.

Întrebări

Care sunt asemănările și diferențele patologice dintre polimiozită și dermatomiozită?

Care sunt cele patru criterii caracteristice pentru diagnosticul polimiozitei?

Pentru ce afecțiune este expus riscului acest pacient în următorii câțiva ani?

CAZUL 131

O femeie de 47 de ani se prezintă la clinică cu o istorie de patru săptămâni de oboseală, durere și rigiditate bilaterală a mâinii și umflare a articulațiilor mâinii și încheieturii mâinii. Cu aproximativ o lună înainte de prezentare, ea a observat că mâinile îi erau mai rigide dimineața, dar s-a gândit că asta se datorează prea multă tastare. Cu toate acestea, rigiditatea s-a agravat și acum are nevoie de aproximativ o oră în fiecare dimineață pentru a-și „slăbi" mâinile. Pe măsură ce ziua trece, rigiditatea se îmbunătățește, deși nu dispare complet. Ea a observat, de asemenea, că încheieturile și încheieturile îi sunt umflate și se simt oarecum cald. Examenul fizic evidențiază încheieturi calde, eritematoase și articulații metacarpiene bilateral. Filmele cu raze X ale mâinii arată demineralizare periarticulară și eroziuni, iar rezultatele testelor de sânge sunt semnificative pentru o anemie ușoară, viteză de sedimentare crescută și un factor reumatoid pozitiv. Pacientul este diagnosticat cu poliartrită reumatoidă.

Întrebări

A. Care este procesul patogen de bază în artrita reumatoidă?

Descrieți interacțiunea dintre factorii genetici și cei de mediu care duce la procesul patogen.

Cum sunt utilizate tratamente noi pentru a trata această afecțiune?

CAZUL 132

Un tânăr de 23 de ani vine în cabinetul medicului pentru creșterea durerilor de spate. El afirmă că în ultimele 3 luni, a avut dureri care se agravează treptat la mijlocul spatelui. Durerea este cea mai gravă dimineața și se ameliorează treptat pe măsură ce ziua trece. De asemenea, a fost mai obosit decât de obicei și a avut unele febre intermitente de grad scăzut. Nu a experimentat nicio radiație a durerii în picioare, nicio slăbiciune sau modificări senzoriale ale picioarelor și nicio modificare a funcției intestinului sau vezicii urinare. Neagă accidentarea și activitățile noi. Nu a avut diaree, disurie, erupție cutanată sau alte dureri articulare. În urmă cu doi ani, a avut un episod de ochi drept roșu și dureros inexplicabil, care a fost tratat cu picături pentru ochi. El a fost testat pozitiv pentru HLA-B27.

Întrebări

Care este diagnosticul probabil?

Care sunt posibilele roluri ale HLA-B27 în această afecțiune? Ce alți factori pot fi implicați?

Ce tratamente potențiale ar putea fi oferite acestui pacient?

REFERINȚE

General

Fox C și colab. Evoluția spectrului de sindroame reumatice asociate HIV. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol.

Apr;29(2):244-58. [PMID: 26362742]

Shaw AT și colab. Mediatori ai inflamației și remodelării osoase în bolile reumatice. Semin Cell Dev Biol.

Ian;49:2-10. [PMID: 26481971]

Gută

Dalbeth N și colab. Gută. Lancet. 22 octombrie 2016;388(10055):2039-52 [PMID: 27112094]

Juraschek SP și colab. Guta, terapia de scădere a uratilor și nivelurile de acid uric în rândul adulților din Statele Unite.

Îngrijirea artritei Res (Hoboken). 2015 Apr;67(4):588-92. [PMID: 25201123]

Neogi T. Guta. Ann Intern Med. 2016 Jul 5;165(1):ITC1-ITC16. [PMID: 27380294]

Neogi T și colab. 2015 Criterii de clasificare a gutei: un Colegiu American de Reumatologie/Liga Europeană

Inițiativa de colaborare împotriva reumatismului. Artrita Reumatol. 2015 Oct;67(10):2557-68. Eroare în: Artrita Reumatol. Februarie 2016;68(2):515. [PMID: 26352873]

Newberry SJ și colab. Diagnosticul gutei: o revizuire sistematică în sprijinul Colegiului American al Medicilor

Ghid de practică clinică. Ann Intern Med. 2017 3 ianuarie;166(1):27-36. [PMID: 27802505]

Vasculita

Buttgereit F și colab. Polimialgia reumatică și arterita cu celule gigantice: o revizuire sistematică. JAMA. 14 iunie 2016;315(22):2442-58. [PMID: 27299619]

Cacoub P și colab. Vasculita crioglobulinemie. Am J Med. 2015 Sep;128(9):950-5. [PMID: 25837517]

Cheadle C şi colab. Transcrierea proteinazei 3 şi a genelor de mielopoieză înrudite în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienţilor cu granulomatoză Wegener activă. Artrita Rheum. 2010 iunie;62(6):1744-54. [PMID: 20155833]

Dejaco C şi colab. Spectrul arteritei cu celule gigantice şi polimialgia reumatică: revizuirea conceptului de boală. Reumatologie (Oxford). 2017 Apr 1;56(4):506-15. [PMID: 27481272]

Lyons PA şi colab. Subseturi genetic distincte în cadrul vasculitei asociate ANCA. N Engl J Med. 2012 Iul 19;367(3):214-23. [PMID: 22808956]

Yates M şi colab. Vasculita asociată ANCA. Clin Med (Londra). 2017 Feb;17(1):60-4. [PMID: 28148583]

Lupus eritematos sistemic

Arriens C şi colab. Biomarkeri de lupus eritematos sistemic: căutarea provocatoare. Reumatologie (Oxford). 2017 Apr 1;56(Suppl 1):i32-i45. [PMID: 28013203]

Caielli S et al. Nucleoizii mitocondriali oxidaţi eliberaţi de neutrofile conduc producţia de interferon de tip I în lupusul uman. J Exp Med. 2016 mai;213(5):697-713. [PMID: 27091841]

Thong B şi colab. Diagnosticul şi managementul lupusului eritematos sistemic. Reumatologie (Oxford). 2017 Apr 1;56(Suppl 1):i3-i13. [PMID: 28013206]

Zharkova O şi colab. Căi care duc la o boală imunologică: lupus eritematos sistemic. Reumatologie (Oxford). 2017 Apr 1;56(Suppl 1):i55-i66. [PMID: 28375453]

Sindromul Sjogren

Al Kindi MA şi colab. Repertorii de autoanticorpi secretaţi în sindromul Sjogren şi lupus eritematos sistemic: o abordare proteomică. Autoimmun Rev. 2016 Apr;15(4):405-10. [PMID: 26804757]

Hall JC şi colab. Subsetarea moleculară a căilor interferonului în sindromul Sjogren. Artrita Reumatol. 2015 septembrie;67(9):2437-46. [PMID: 25988820]]

Ramos-Casals M et al; Grupul operativ EULAR Sindrom Sjogren. Caracterizarea bolii sistemice în sindromul Sjogren primar: recomandări EULAR-SS Task Force pentru afectări articulare, cutanate, pulmonare şi renale. Reumatologie (Oxford). 2015 Dec;54(12):2230-8. [PMID: 26231345]

Sada PR şi colab. Tratament biologic în sindromul Sjogren. Reumatologie (Oxford). 2015 Feb;54(2):219-30. [PMID: 25342375]

Shiboski CH; Grupul de lucru internaţional privind criteriile sindromului Sjogren. 2016 Colegiul American de Reumatologie/Liga Europeană Împotriva reumatismului criterii de clasificare pentru sindromul Sjogren primar: o metodologie de consens şi bazată pe date

care implică trei cohorte internaţionale de pacienţi. Artrita Reumatol. 2017 ian;69(1):35-45. [PMID: 27785888]

Singh AG şi colab. Rata, factorii de risc şi cauzele mortalităţii la pacienţii cu sindrom Sjogren: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor de cohortă. Reumatologie (Oxford). 2016 Mar;55(3):450-60. [PMID: 26412810]

Thompson N şi colab. Explorarea BAFF: expresia sa, receptorii şi contribuţia la imunopatogeneza sindromului Sjogren. Reumatologie (Oxford). 2016 Sep;55(9):1548-55. [PMID: 26790457]

Miopatie inflamatorie

Basharat P et al. Miopatie necrozantă mediată imun: actualizare privind diagnosticul şi managementul. Curr Rheumatol Rep. 2015 Dec;17(12):72. [PMID: 26515574]

Cavazzana I et al. Spectrul clinic şi histologic al miopatiilor inflamatorii idiopatice. Clin Rev Allergy Immunol. Februarie 2017;52(1):88-98. [PMID: 26514357]

Chhibber S şi colab. Evaluarea clinică şi managementul miopatiilor inflamatorii. Semin Neurol. 2015 Aug;35(4):347-59. [PMID: 26502759]

Findlay AR şi colab. O privire de ansamblu asupra polimiozitei şi dermatomiozitei. Nervul muscular. 2015 mai;51(5):638- 56. [PMID: 25641317]

Lahouti AH şi colab. Polimiozita şi dermatomiozita: noi perspective asupra patogenezei şi potenţialelor ţinte terapeutice. Discov Med. 2015 iunie;19(107):463-70. [PMID: 26175404]

Mammen AL. Miopatie autoimună asociată cu statine. N Engl J Med. 18 februarie 2016;374(7):664-9. [PMID: 26886523]

Meyer A şi colab. Incidenţa şi prevalenţa miopatiilor inflamatorii: o revizuire sistematică. Reumatologie (Oxford). 2015 ian;54(1):50-63. [PMID: 25065005]

Satoh M şi colab. O privire de ansamblu cuprinzătoare asupra anticorpilor specifici miozitei: biomarkeri noi şi vechi în miopatia inflamatorie idiopatică. Clin Rev Allergy Immunol. Februarie 2017;52(1):1-19. [PMID: 26424665]

Tieu J şi colab. Miozită inflamatorie idiopatică. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2016 Feb;30(1):149-68. [PMID: 27421222]

Artrita reumatoidă

Chen XM şi colab. Rolul micro ARN-urilor în patogeneza artritei reumatoide: perspective noi bazate pe revizuirea literaturii. Medicină (Baltimore). 2015 aug;94(31):e1326. [PMID: 26252320]

Darrah E şi colab. Peptidilarginina deiminaza 2, 3 şi 4 au specificităţi distincte împotriva substraturilor celulare: noi perspective asupra selecţiei autoantigenelor în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2012 ian;71(1):92-8. [PMID: 21859690]

Darrah E şi colab. Proteoliza de către granzima B îmbunătăţeşte prezentarea epitopilor peptidillargininei deiminazei 4 autoantigeni în artrita reumatoidă. J Proteome Res. 6 ianuarie 2017;16(1):355-65. [PMID: 27700100]

Her M et al. Modificări ale funcţiei imune cu terapii biologice pentru bolile autoimune. J Allergy Clin Immunol. 2016 ian;137(1):19-27. [PMID: 26768759]

Mikuls TR şi colab. Autoimunitatea pulmonară şi a mucoasei bucale într-o boală inflamatorie multisistem: scânteia care aprinde focul în artrita reumatoidă? J Allergy Clin Immunol. 2016 ian;137(1):28-34. [PMID: 26768760]

Smolen JS şi colab. Artrita reumatoidă. Lancet. 22 octombrie 2016;388(10055):2023-38. Eroare în: Lancet. 22 octombrie 2016;388(10055):1984. [PMID: 27156434]

Spondiloartropatie

Roberts AR şi colab. O variantă genetică asociată cu spondilita anchilozantă în regiunea intergenică IL23R-IL12RB2 modulează activitatea amplificatorului şi este asociată cu diferenţierea crescută a celulelor Th1. Ann Rheum Dis. Dec 2016;75(12):2150-6. [PMID: 26916345]

Schmitt SK. Artrita reactivă. Infect Dis Clin North Am. 2017 iunie;31(2):265-77. [PMID: 28292540]

Taurog JD şi colab. Spondilita anchilozantă şi spondiloartrita axială. N Engl J Med. 30 iunie 2016;374(26):2563-74. [PMID: 27355535]

CAPITOL

25

Răspunsuri la studiu de caz

Yeong S. Kwok, MD

CAZUL 1

Cele patru tipuri de osteogeneză imperfectă sunt tipul I (uşoară), tipul II (perinatal, letal), tipul III (progresiv, deformant) şi tipul IV (deformarea cu sclera normală). Toate formele de osteogeneză imperfectă se caracterizează printr-o susceptibilitate crescută la fracturi („oase fragile”), dar există o eterogenitate fenotipică considerabilă, chiar şi în cadrul subtipurilor individuale. Aproximativ 60% din cazurile de osteogeneză imperfectă de tip I şi tip IV reprezintă mutaţii noi; în rest, istoricul şi examinarea altor membri ai familiei relevă constatări în concordanţă cu moştenirea autosomal dominantă. Tipul III este transmis şi ca

o trăsătură autosomal dominantă, deşi tipul III poate fi transmis ocazional într-o manieră autosomal recesiv. Tipul II, cea mai severă formă, apare în general ca urmare a unei mutaţii dominante sporadice.

Osteogeneza imperfectă de tip II se prezintă la naştere (sau chiar in utero) cu multiple fracturi şi deformări osoase, ducând la deces în copilărie şi, prin urmare, este puţin probabil să fie observată la un copil de 4 ani. Tipul III se prezintă la naştere sau în copilăria timpurie cu fracturi multiple – adesea prenatale – şi deformări osoase progresive. Absenţa fracturilor prenatale şi a deformărilor precoce în istoricul acestui pacient este cel mai sugestiv pentru osteogeneza imperfectă de tip I sau de tip IV. Aceşti indivizi prezintă, în general, în copilăria timpurie, una sau câteva fracturi ale oaselor lungi, ca răspuns la traume minime sau deloc, aşa cum se observă în acest caz. Osteogeneza imperfectă de tip I şi de tip IV se diferenţiază prin severitatea lor clinică şi nuanţa sclerală. Tipul I tinde să fie mai puţin sever, cu 10-20 de fracturi în timpul copilăriei plus statură mică, dar puţine sau deloc deformări. Aceşti pacienţi tind să aibă scleră albastră. Pacienţii cu osteogeneză imperfectă de tip IV au tendinţa de a avea mai multe fracturi, ducând la o statură mică semnificativă şi deformări uşoare până la moderate. Sclerele lor sunt normale sau uşor gri.

La pacienţii cu osteogeneză imperfectă de tip I, incidenţa fracturilor scade după pubertate, iar principalele trăsături în viaţa adultă sunt statura mică uşoară, hipoacuzia conductivă şi, ocazional, dentinogeneza imperfectă (formarea defectuoasă a dentinei în dezvoltarea dentară).

Progresele din ultimele două decenii demonstrează două grupe genetic diferite: grupul „clasic", în care mai mult de 90% din cazuri sunt cauzate de o variantă patogenă (anterior, „mutaţie") a genelor COL1A1 sau COL1A2, care codifică subunităţile colagenului de tip I, proal(I) şi proa2(I), respectiv o variantă, cauzată de o nouă grupă de colagen, cauzată de pierdere şi, respectiv, de o nouă funcţie, proteinele necesare pentru plierea, procesarea şi secreţia corespunzătoare a colagenului. Defectul fundamental la majoritatea indivizilor cu osteogeneză imperfectă de tip I este o sinteză redusă a colagenului de tip I care rezultă din variantele cu pierderea funcţiei în COL1A1. Mai multe defecte moleculare potenţiale sunt responsabile pentru variantele COL1A1 în osteogeneza imperfectă de tip I, inclusiv modificări ale unei regiuni de reglare care conduc la transcripţie redusă, anomalii de îmbinare care conduc la niveluri reduse de ARN la starea de echilibru şi ştergerea întregii gene COL1A1. Cu toate acestea, în multe cazuri, defectul de bază este o schimbare a unei singure perechi de baze care creează un codon de stop prematur (cunoscut şi ca mutaţie nonsens) într-un exon intern. Într-un proces denumit dezintegrare mediată de nonsens, precursorii ARNm parţial sintetizaţi care poartă codonul nonsens sunt recunoscuţi şi degradaţi de celulă. Fiecare dintre aceste variante dă naştere la ARNm mult redus (pierderea parţială a funcţiei) sau nu (pierderea completă a funcţiei). Deoarece alela normală COL1A1 continuă să producă ARNm la o rată normală (adică, nu există compensare a dozei), heterozigozitatea pentru o variantă completă cu pierdere a funcţiei are ca rezultat o reducere cu 50% a ratei totale de sinteză a ARNm proal(I), în timp ce heterozigoza pentru o variantă cu pierdere parţială a funcţiei are ca rezultat o reducere mai puţin severă. O

concentraţie redusă de lanţuri de prol(I) limitează producţia de procolagen de tip I, conducând atât la o cantitate redusă de tip structural normal.

I colagen şi un exces de lanţuri proa2(I) neasamblate, care sunt degradate în interiorul celulei. Acest lucru duce în cele din urmă la oase fragile.

CAZUL 2

Defectul metabolic primar al fenilcetonuriei (PKU) este incapacitatea de a hidroxila fenilalanina, o etapă esenţială în conversia fenilalaninei în tirozină şi în sinteza proteinelor. Această afecţiune se datorează cel mai frecvent unui defect al fenilalaninei hidroxilazei, enzima responsabilă, sau mai puţin frecvent, unui defect în metabolismul tetrahidrobiopterinei (BH4), un co-factor esenţial în hidroxilarea fenilalaninei. Acest lucru duce la acumularea de fenilalanină şi metaboliţii săi.

Acumularea fenilalaninei şi a metaboliţilor săi, în special fenilpiruvatul, reduce direct producţia de energie şi sinteza proteinelor şi afectează homeostazia neurotransmiţătorilor din creierul în curs de dezvoltare, deoarece mulţi neurotransmiţători sunt derivaţi din aminoacizi. Nivelurile crescute de fenilalanină inhibă, de asemenea, transportul de aminoacizi prin bariera hemato-encefalică, provocând un deficit de aminoacizi în lichidul cefalorahidian. Toate aceste efecte se combină pentru a provoca dizabilitate intelectuală, întârziere în dezvoltare şi convulsii. Persoanele afectate suferă, de asemenea, de eczemă, al cărei mecanism nu este bine înţeles şi au hipopigmentare din cauza inhibării melanocitelor din excesul de fenilalanină. Majoritatea, dacă nu toate, consecinţele de mai sus ale PKU pot fi prevenite printr-un management alimentar strict pentru a se asigura că nu apar concentraţii excesive de fenilalanină serice.

PKU este moştenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Capacitatea de reproducere a persoanelor afectate netratate este slabă, ceea ce înseamnă că este puţin probabil să producă descendenţi. Au fost propuse teorii despre motivul pentru care trăsătura a persistat într-un ritm relativ ridicat în populaţie. Se ştie că rata mutaţiei spontane a PKU este scăzută. Două explicaţii potenţiale pentru rata mare a genei defecte sunt efectul fondator şi avantajul heterozigot. Efectul fondator apare atunci când o populaţie fondată de un număr mic de strămoşi are întâmplător o frecvenţă mare a unei gene dăunătoare. Avantajul heterozigot se referă la faptul că anumite gene pot conferi de fapt un beneficiu în starea heterozigotă, chiar dacă starea homozigotă este dezavantajoasă. Acesta este cazul defectului genetic al siclemiei, în care purtătorii heterozigoţi au o rezistenţă relativă la malarie.

CAZUL 3

Retardarea mintală asociată cu X fragil este un sindrom cauzat de o mutaţie genetică a cromozomului X. Mutaţia duce la eşecul regiunii dintre benzile Xq27 şi Xq28 de a se condensa la metafază, crescând astfel „fragilitatea" regiunii. Mutaţia apare ca o amplificare a unei repetări (CGG)n în regiunea netradusă a unei gene numită FMR1. Gena FMR1 codifică o proteină de legare a ARN numită FMR1. Cu toate acestea, la indivizii afectaţi, amplificarea

genei are ca rezultat metilarea unei zone cunoscute sub numele de insula CpG, situată la Xq27.3. Această metilare previne exprimarea proteinei FMR1.

Proteina FMR1 este exprimată în mod normal în creier şi testicule. Această proteină seamănă cu un grup de proteine numite proteine nucleare heterogene de legare a ARN-ului (hnRNPs) care funcţionează în procesarea sau transportul precursorilor de ARNm nuclear. Se crede că proteina FMR1 joacă un rol general în metabolismul celular al ARN nuclear, dar numai în ţesuturile în care este exprimată în primul rând (adică sistemul nervos central [SNC] şi testiculele). Acest lucru ar explica în parte simptomele retardului mintal şi ale testiculelor mărite. Nu se ştie de ce absenţa expresiei FMR1 duce la laxitate articulară şi hiperextensibilitate şi anomalii faciale.

Retardarea mintală asociată cu X fragil este o boală legată de X. Având în vedere că un copil de sex masculin îşi moşteneşte cromozomul X de la mama sa, ea este în mod clar purtătoarea mutaţiei.

Mama şi bunicii băiatului nu demonstrează fenotipul retardului mintal fragil asociat X-ului din cauza proceselor de premutaţie şi amprentare parentală. După cum sa menţionat, mutaţia în X fragil este asociată cu amplificarea unui segment de ADN care conţine secvenţa (CGG)n. Acest segment este foarte variabil ca lungime. La indivizii care nu sunt nici purtători, nici afectaţi, numărul de repetări este în general mai mic de 50. La bărbaţii transmiţători şi la femelele purtătoare neafectate, numărul repetărilor este de obicei între 70 şi 100. Alelele cu 55 sau mai multe repetări sunt instabile şi prezintă adesea expansiune după transmiterea maternă; în general se consideră că aceşti indivizi poartă premutaţia. Ele nu sunt afectate fenotipic, dar regiunile sunt instabile, iar atunci când sunt transmise din generaţie în generaţie, regiunile tind să sufere o amplificare într-o mutaţie completă. Deşi purtătorii de premutaţie nu dezvoltă un sindrom tipic de RMF, studii recente indică faptul că femeile purtătoare de premutaţie prezintă o incidenţă de 20% a insuficienţei ovariene premature, în timp ce purtătorii de premutaţie de sex masculin prezintă un risc crescut pentru un sindrom de tremor-ataxie. În ambele cazuri, mecanismul este probabil explicat prin expansiunea somatică a premutaţiei. Mutaţiile complete, observate la toţi indivizii afectaţi, au întotdeauna mai mult de 200 de amplificări.

Cel mai important determinant pentru a stabili dacă o alela de premutaţie este supusă amplificării este sexul părintelui care transmite alela de premutaţie. O alela de premutaţie transmisă de o femelă se extinde la o mutaţie completă cu o probabilitate proporţională cu lungimea premutaţiei. În contrast, o alela de premutaţie transmisă de un bărbat se extinde rareori la o mutaţie completă, indiferent de lungimea premutaţiei. Acest proces se numeşte imprimare parentală. Astfel, este probabil ca mama şi bunicul băiatului să fie purtători ai unei alele de premutaţie şi, prin urmare, neafectaţi şi ca această genă să fie amplificată până la o mutaţie completă la transmiterea la băiat.

Şansa ca copilul ei nenăscut să fie afectat depinde de sexul acestuia. Dacă este băiat, şansa ca acesta să fie afectat este de aproximativ 80%, în timp ce dacă este o fată, şansa este de doar 32%.

CAZUL 4

Neuropatia optică ereditară Leber (LHON) apare dintr-o variantă patogenă (anterior, „mutaţie") în ADN-ul mitocondrial (mtDNA). ADNmt codifică componentele proteice ale lanţului de transport de electroni implicate în generarea de adenozin trifosfat (ATP). Mutaţiile din ADNmt pot duce la incapacitatea de a genera ATP. Acest defect afectează în special ţesuturile cu utilizare intensivă a ATP, cum ar fi mușchiul scheletic și sistemul nervos central. Nu se înţelege de ce defectul în LHON este în mare măsură limitat la nervul optic și la retină. Alte tulburări mitocondriale afectează mușchiul scheletic, în special encefalomiopatia mitocondrială cu fibre roșii zdrenţuite (MERRF).

LHON este moștenit prin variante patogene ale ADNmt. Tot ADNmt din corpurile noastre provine exclusiv din ou. Spermatozoizii nu contribuie cu ADNmt. Prin urmare, LHON se moștenește numai de la mamă. În plus, o celulă tipică poartă 10-100 de molecule separate de ADNmt, dintre care doar o fracţiune poartă varianta patogenă. Aceasta este cunoscută sub numele de heteroplasmie. În cadrul oricărei femei afectate, nivelul de ADN anormal în diferite ouă poate varia de la 50% la 90%. Astfel, unii descendenţi pot fi grav afectaţi, în timp ce alţii pot să nu prezinte niciun semn. Mai mult, în cadrul oricărui descendent dat, nivelul de ADNmt anormal va varia de la ţesut la ţesut și de la celulă la celulă.

LHON afectează bărbaţii de 4 până la 5 ori mai des decât femeile. Se crede că această diferenţă se datorează unui factor de pe cromozomul X care modifică severitatea unei variante patogene mitocondriale. Chiar dacă ADNmt codifică componente esenţiale ale lanţului de transport de electroni, există copii pentru majoritatea componentelor mitocondriale codificate și pe genomul nuclear.

CAZUL 5

Sindromul Down apare aproximativ o dată la fiecare 700 de născuţi vii. Caracteristicile comune includ întârzierea dezvoltării, restricţia de creștere, boala cardiacă congenitală (în 50%), imunodeficienţa și trăsăturile fenotipice faciale și dismorfice caracteristice majore și minore, inclusiv fisuri palpebrale înclinate (82%), pliuri epicantale (59%), pete pe iris, brahicefalie, exces de piele (75%), pliate pe spate (71%). urechi displazice (50%), o punte nazală plată (68%), o limbă proeminentă, articulaţii hiperextensibile (75%), un decalaj mare între primul și al doilea deget de la picior, degete scurte și late, un al cincilea deget scurt și curbat și pliuri palmare transversale (53%).

Există două anomalii genetice majore asociate cu sindromul Down. Cea mai frecventă anomalie apare la copiii născuţi din părinţi cu cariotipuri normale. Este cauzată de nedisjuncţia cromozomului 21 în timpul segregării meiotice, rezultând un cromozom 21 suplimentar (trisomia 21), cu 47 de cromozomi în cariotip. Alternativ, sindromul Down poate fi cauzat de rearanjarea ADN-ului care are ca rezultat fuziunea cromozomului 21 cu un alt cromozom acrocentric prin centromerul său. Acest cromozom anormal se numește cromozom de translocaţie robertsonian. Spre deosebire de cei cu trisomie 21, aceşti indivizi

au 46 de cromozomi în cariotip. Acest tip de translocare poate fi uneori moştenit de la un părinte transportator.

Ambele anomalii genetice au ca rezultat o creştere cu 50% a dozei genelor pentru aproape toate genele de pe cromozomul 21. Cu alte cuvinte, cantitatea de proteină produsă de toate sau aproape toate genele de pe cromozomul 21 este de aproximativ 150% din normal în sindromul Down. Genele despre care s-a demonstrat că contribuie la fenotipul sindromului Down includ gena care codifică proteina amiloidă găsită în plăcile senile ale bolii Alzheimer şi cea care codifică forma citoplasmatică a superoxid dismutazei, care joacă un rol important în metabolismul radicalilor liberi.

Nu se ştie de ce vârsta maternă înaintată este asociată cu un risc crescut de sindrom Down ca urmare a trisomiei 21. O teorie sugerează că anomaliile biochimice afectează capacitatea cromozomilor perechi de a se disjunge şi că aceste anomalii se acumulează în timp. Deoarece dezvoltarea celulelor germinale este finalizată la femele înainte de naştere, aceste anomalii biochimice sunt capabile să se acumuleze în celulele ouă pe măsură ce mama îmbătrâneşte, crescând astfel riscul de nedisjuncţie. O altă ipoteză este că modificările structurale, hormonale şi imunologice apar în uter pe măsură ce femeia îmbătrâneşte, producând un mediu mai puţin capabil să respingă un embrion anormal din punct de vedere al dezvoltării. Prin urmare, un uter mai vechi ar fi mai probabil să susţină un conceptus de trisomie 21 la termen. Alternativ, este posibil ca o combinaţie a aceştia şi a altor factori genetici să contribuie la relaţia dintre vârsta maternă avansată şi o incidenţă crescută a sindromului Down.

CAZUL 6

Bebeluşii născuţi cu sindrom Down pot prezenta întârziere în dezvoltare, restricţie de creştere, boală cardiacă congenitală (în 50%) şi imunodeficienţă, precum şi caracteristici fenotipice faciale majore şi minore şi dismorfice caracteristice, inclusiv fisuri palpebrale înclinate, pliuri epicantale, pete Brushfield pe iris, exces de piele, suprafeţe brahide sau pliate pe spate. urechi, o punte nazală plată, o limbă proeminentă, articulaţii hiperextensibile, un spaţiu mare între primul şi al doilea deget de la picior, degete scurte şi late, un al cincilea deget scurt şi curbat şi pliuri transversale ale palmei.

Pentru o femeie purtătoare a unei translocaţii robertsoniane echilibrate, 45,XX,+t(14q;21q), şansa de a avea un copil cu sindrom Down este de 10%. Spre deosebire de sindromul Down ca urmare a trisomiei 21 (47,XX+21 sau 47,XY+21), acest risc nu este afectat de vârsta maternă.

Sindromul Down ilustrează principiul dozării genelor, care afirmă că cantitatea de produs genetic produs per celulă este proporţională cu numărul de copii ale acelei gene prezente. Cu alte cuvinte, cantitatea de proteină produsă de toate sau aproape toate genele care se află pe cromozomul 21 este de 150% din normal în celulele trisomiei 21. Poate exista o regiune critică a cromozomului 21, care, atunci când este prezentă în trei exemplare, este

atât necesară, cât şi suficientă pentru a produce caracteristicile fenotipice ale sindromului Down.

CAZUL 7

Legătura încrucişată a IgE legată de suprafaţă de către antigen activează mastocitele şi bazofilele tisulare, inducând eliberarea imediată a mediatorilor preformaţi şi sinteza mediatorilor nou generaţi. Mastocitele şi bazofilele au, de asemenea, capacitatea de a sintetiza şi elibera citokine proinflamatorii, care sunt factori de creştere şi de reglare care interacţionează în reţele complexe. Interacţiunea mediatorilor cu diferite organe ţintă şi celule ale căilor respiratorii poate induce un răspuns alergic bifazic: o fază timpurie mediată în principal de eliberarea de histamină şi alţi mediatori stocaţi (triptază, chimază, heparină, sulfat de condroitin şi factor de necroză tumorală [TNF]), în timp ce evenimentele de fază târzie sunt induse după generarea metaboliţilor acizilor arachidokotrieni şi prostaglandine), factor de activare a trombocitelor şi sinteza de novo a citokinelor.

Din punct de vedere histologic, răspunsul precoce este caracterizat prin permeabilitate vasculară, vasodilataţie, edem tisulare şi un infiltrat celular uşor de granulocite. Răspunsul în fază târzie este caracterizat clinic prin eritem, indurare, căldură, arsură şi mâncărime şi microscopic prin aflux semnificativ de eozinofile şi celule mononucleare în principal. De asemenea, pot apărea modificări în concordanţă cu remodelarea căilor respiratorii şi hiperreactivitatea ţesuturilor.

Pacienţii cu rinită alergică dezvoltă strănut paroxistic cronic sau episodic; prurit nazal, ocular sau palatin; şi rinoreea apoasă declanşată de expunerea la un anumit alergen. Pacienţii pot prezenta semne de prurit cronic al căilor aeriene superioare, inclusiv o pliu nazal orizontal de la frecarea frecventă a nasului („salut alergic”) şi „clic” palatin de la frecarea mâncărimii palatului cu limba. Simptomele obstrucţiei nazale pot deveni cronice ca urmare a mecanismelor alergice persistente în fază târzie. Membranele mucoase nazale pot apărea de un albastru pal şi plictisitoare. Copiii prezintă frecvent semne de respiraţie bucală obligatorie, inclusiv facies lung, maxilar îngust, eminenţe malare aplatizate, o supramuşcare marcată şi palate arcuite înalte (aşa-numita facies adenoid).

Otita medie seroasă şi sinuzita sunt comorbidităţi majore la pacienţii cu rinită alergică. Ambele afecţiuni apar ca urmare a obstrucţiei căilor nazale şi a ostiei sinusurilor la pacienţii cu rinită cronică alergică sau nonalergică. Complicaţiile rinitei cronice trebuie luate în considerare la pacienţii cu rinită prelungită care nu răspund la terapie, astm bronşic refractar sau bronşită persistentă. Otita seroasă rezultă dintr-o obstrucţie a tubului auditiv prin edem mucoase şi hipersecreţie. Copiii cu otită medie seroasă pot prezenta hipoacuzie conductivă, vorbire întârziată şi otită medie recurentă asociată cu obstrucţia nazală cronică.

Sinuzita poate fi acută, subacută sau cronică, în funcţie de durata simptomelor. Obstrucţia drenajului osteomeatal la pacienţii cu rinită cronică predispune la infecţia bacteriană în cavităţile sinusurilor. Pacienţii manifestă simptome de scurgeri nazale persistente, tuse, disconfort sinusal şi obstrucţie nazală. Examenul poate evidenţia otita medie cronică, edem

infraorbitar, mucoasa nazală inflamată şi secreţii nazale purulente. Diagnosticul radiografic prin radiografie sinusală sau tomografie computerizată (CT) dezvăluie opacificarea sinusurilor, îngroşarea membranei sau prezenţa unui nivel de fluid aerian.

CAZUL 8

Cea mai probabilă cauză a infecţiilor recurente ale acestui copil este boala imunodeficienţă combinată severă (SCID). Aceşti pacienţi se confruntă cu un eşec complet sau aproape complet al dezvoltării componentelor celulare şi umorale ale sistemului imunitar. Transferul placentar al imunoglobulinei materne este insuficient pentru a-i proteja pe aceşti copii de infecţii şi, din acest motiv, ei se prezintă la o vârstă foarte fragedă cu infecţii severe.

SCID este un grup eterogen de tulburări genetice şi celulare caracterizate printr-un eşec în maturarea celulară a celulelor stem limfoide, care are ca rezultat reducerea numărului şi a funcţiei atât a limfocitelor B şi T, cât şi a hipogammaglobulinemiei. Defectele genetice şi celulare pot apărea la mai multe niveluri diferite, începând cu receptorii membranari de suprafaţă, dar incluzând şi deficienţe în transducţia semnalului sau căile biochimice metabolice. Deşi diferitele defecte moleculare pot cauza fenotipuri care nu se pot distinge clinic, identificarea mutaţiilor specifice a permis o consiliere genetică îmbunătăţită, diagnostic prenatal şi detectarea purtătorilor.

Cel mai frecvent defect genetic este o formă X-linked de SCID (XSCID) în care defectul de maturare este în principal în linia limfocitelor T şi se datorează unei mutaţii punctuale în lanţul y al receptorului IL-2. Acest lanţ y defect este împărtăşit de receptorii pentru IL-4, IL-7, IL-9 şi IL-15, ceea ce duce la disfuncţia tuturor acestor receptori de citokine. Semnalizarea defectuoasă prin receptorul IL-7 pare să blocheze maturarea normală a limfocitelor T. Numerele de celule B circulante pot fi păstrate, dar răspunsurile defecte IL-2 inhibă proliferarea celulelor T, B şi NK, explicând defectele imune combinate observate la pacienţii cu XSCID.

Au fost identificate şi alte câteva forme de SCID. Un defect în lanţul a receptorului IL-7 poate duce la o formă autozomal recesivă a SCID prin mecanisme similare cu XSCID, dar cu celule NK intacte.

Aproximativ 20% din cazurile de SCID sunt cauzate de un deficit de adenozin deaminaza (ADA), o enzimă din calea de salvare a purinei responsabilă de metabolismul adenozinei. Absenţa enzimei ADA are ca rezultat o acumulare de metaboliţi toxici ai adenozinei în interiorul celulelor. Aceşti metaboliţi inhibă proliferarea normală a limfocitelor şi conduc la citopenie extremă atât a limfocitelor B cât şi a limfocitelor T. Deficienţa imunologică combinată şi prezentarea clinică a acestei tulburări, cunoscută sub numele de SCID-ADA, sunt identice cu cele ale celorlalte forme de SCID. Anomaliile scheletice şi anomaliile neurologice pot fi asociate cu această boală.

O formă alternativă autozomal recesivă a SCID este o deficienţă a ZAP-70, o tirozin kinază importantă în funcţia normală a limfocitelor T. Deficienţa acestei tirozin kinaze are ca rezultat absenţa totală a limfocitelor T CD8 şi a limfocitelor T CD4 defecte funcţional, dar

activitatea normală a limfocitelor B şi a NK. Mutaţiile subunităţilor CD36, CD3y şi CD3e pot duce la dezvoltarea parţial oprită a expresiei TCR şi la o deficienţă severă a celulelor T.

Deficienţele atât ale p56kk, cât şi ale Janus kinazei 3 (Jak3) pot duce, de asemenea, la SCID prin transducţia defectuoasă a semnalului; p56kk este o tirozin kinază asociată receptorului celulelor T, esenţială pentru diferenţierea, activarea şi proliferarea celulelor T. Jak3 este o moleculă de semnalizare asociată receptorilor de citokine. În cele din urmă, pacienţii au fost identificaţi cu defecte ale enzimelor care participă la recombinarea VDJ. (Recombinarea VDJ este procesul prin care celulele T şi celulele B în stadiile lor incipiente de dezvoltare adună aleatoriu diferite segmente de gene - cunoscute sub numele de variabile [V], diversitate [D] şi gene de unire [J] - pentru a genera un repertoriu foarte divers de anticorpi [imunoglobuline] găsite pe celulele B şi receptorii de antigen găsiţi pe celulele T, respectiv, care pot recunoaşte multe tipuri diferite de antigene. Genele de activare a recombinării (RAG-1 şi RAG-2) iniţiază recombinarea genelor receptorului de legare a antigenului, imunoglobulinelor şi receptorilor celulelor T. Defectul duce la deficienţe atât cantitative, cât şi calitative (funcţionale) în limfocitele T şi B.

Fără tratament, majoritatea pacienţilor cu SCID mor în primii 1-2 ani.

CAZUL 9

Acest copil are agammaglobulinemie legată de X, numită anterior agammaglobulinemie Bruton. Istoricul infecţiilor multiple apărute după vârsta de 6 luni, istoricul familial al unui unchi matern cu infecţie letală, infecţia actuală severă cu Streptococcus pneumoniae şi absenţa limfocitelor B circulante sunt caracteristice acestei tulburări.

Defectul principal este o mutaţie a genei BTK (Bruton tirozin kinaza), localizată pe cromozomul X. Produsul acestei gene este o proteină de semnalizare specifică celulelor B, necesară pentru maturarea normală a celulelor B. Mutaţia afectează domeniul catalitic al proteinei, oprind maturarea celulelor B. Aceasta, la rândul său, conduce la o absenţă sau la niveluri foarte reduse ale imunoglobulinelor IgA, IgG şi IgM. Absenţa sau reducerea lor este o problemă specială pentru combaterea infecţiilor de la bacteriile încapsulate, deoarece aceste bacterii necesită legarea anticorpilor pentru o opsonizare eficientă. Prin urmare, pacienţii sunt deosebit de sensibili la infecţii cu bacterii precum Haemophilus influenzae şi S pneumoniae. Deoarece nu pot genera un răspuns cu anticorpi, ei dezvoltă, de asemenea, o imunitate foarte mică la aceste infecţii şi sunt astfel susceptibili la infecţii repetate cu acelaşi organism.

Copilul afectat este relativ protejat de anticorpii materni circulanti pana la varsta de 4-6 luni. Sistemul imunitar al copilului nu este afectat altfel, dar pe măsură ce nivelurile de anticorpi materni scad, copilul devine din ce în ce mai susceptibil la infecţie, în special de la bacteriile încapsulate.

CAZUL 10

Persoanele cu imunodeficienţă variabilă comună (CVI) dezvoltă frecvent infecţii sinopulmonare recurente, cum ar fi sinuzita, otita medie, bronşita şi pneumonia. Agenţii patogeni comuni sunt bacteriile încapsulate, cum ar fi S pneumoniae, H influenzae şi Moraxella catarrhalis. Ca urmare a acestor infecţii recurente se pot dezvolta bronşiectazii. Pacienţii pot dezvolta, de asemenea, malabsorbţie gastrointestinală (GI) din cauza creşterii excesive a bacteriilor sau a infecţiei cronice cu Giardia a intestinului subţire.

CVI este o tulburare eterogenă în care anomalia imunologică primară este o reducere marcată a producţiei de anticorpi, cu un număr normal sau redus de celule B circulante. Acest lucru este cel mai frecvent cauzat de un defect în diferenţierea terminală a limfocitelor B ca răspuns la stimuli dependenţi de limfocitele T şi independenţi de limfocitele T. Cu toate acestea, s-a demonstrat că defecte în dezvoltarea limfocitelor B apar în orice stadiu al căii de maturare.

La mulţi pacienţi, defectul este intrinsec populaţiei de limfocite B. Aproximativ 15% dintre pacienţii cu CVI demonstrează o expresie defectuoasă a suprafeţei celulelor B a activatorului transmembranar şi a modulatorului de calciu şi a interactorului ligand al ciclofilinei (TACI), un membru al familiei receptorilor TNF.

Lipsite de un TACI funcţional, celulele B afectate nu răspund la factorii de activare a celulelor B, ceea ce duce la o producţie deficitară de imunoglobuline. Un alt defect care poate duce la CVI implică exprimarea deficitară a markerului de suprafaţă a celulelor B, CD19. Când este complexat cu CD21 şi CD81, CD19 facilitează activarea celulară prin receptorii celulelor B. Dezvoltarea celulelor B nu este afectată, dar funcţia umorală este deficitară. O varietate de anomalii ale celulelor T pot duce, de asemenea, la defecte imune cu afectarea ulterioară a diferenţierii celulelor B. O mutaţie a genei costimulatoare a celulelor T inductibile, exprimată de celulele T activate şi responsabilă pentru activarea celulelor B şi producţia de anticorpi, poate fi defectul molecular în unele cazuri de CVI. Disfuncţia limfocitelor T se poate manifesta prin creşterea activităţii supresoare a limfocitelor T, scăderea producţiei de citokine, sinteza defectuoasă a factorilor de creştere a limfocitelor B, expresia defectuoasă a genei citokinelor în celulele T, scăderea mitogenezei celulelor T şi funcţia deficitară a celulelor ucigaşe activate de limfocine.

Persoanele cu CVI prezintă un risc crescut de afecţiuni autoimune şi afecţiuni maligne. Tulburările autoimune observate cel mai frecvent în asociere cu CVI includ purpura trombocitopenică imună, anemia hemolitică şi artrita seronegativă simetrică. Afecţiunile maligne asociate cu CVI includ limfoamele, carcinomul gastric şi cancerele de piele.

Tratamentul este în principal simptomatic împreună cu înlocuirea imunoglobulinei cu perfuzii lunare de IgIV.

CAZUL 11

Boala granulomatoasă cronică este de obicei moştenită ca o afecţiune legată de X. Se caracterizează prin afectarea funcţiei granulocitelor. Este posibil ca mama băiatului să fie purtătoarea genei defectuoase. Copiii ei bărbaţi au şanse de 50% să o moştenească.

Defectele genei care codifică nicotinamida adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidaza inhibă metabolismul oxidativ şi compromit grav activitatea de distrugere a neutrofilelor. NADPH oxidaza este în mod normal asamblată din două componente membranare şi două citosolice după activarea celulelor fagocitare; ansamblul său duce la conversia catalitică a oxigenului molecular în superoxid. Explozia oxidativă şi uciderea intracelulară se bazează pe producţia de superoxid, care este ulterior transformat în peroxid de hidrogen şi hipoclorit de sodiu (înălbitor). Deşi uciderea microbiană este deficitară la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică, alte funcţii neutrofile, cum ar fi chimiotaxia, fagocitoza şi degranularea rămân intacte.

Bacteriile catalaze negative sunt ucise în mod eficient deoarece microbii produc cantităţi mici de peroxid, concentrat în fagozomi, ducând la moartea microbiană. Organismele catalaze-pozitive captează aceste cantităţi relativ mici de peroxid şi nu sunt ucise fără metabolismul oxidativ al neutrofilelor. Deoarece Staphylococcus aureus şi Serratia marcescens produc catalază, ele nu sunt ucise de neutrofilele defecte.

CAZUL 12

Pneumonia cu Pneumocystis este frecvent întâlnită în SIDA. Un test de anticorpi HIV-1 trebuie efectuat ori de câte ori se suspectează un diagnostic de Pneumocystis jirovecii.

SIDA este consecinţa infecţiei cu HIV-1, un retrovirus care infectează mai multe linii celulare, inclusiv limfocite, monocite, macrofage şi celule dendritice. În cazul infecţiei cu HIV, există o reducere absolută a limfocitelor T CD4, un deficit însoţitor al funcţiei limfocitelor T CD4 şi o creştere asociată a limfocitelor T citotoxice CD8 (CTL). În plus faţă de defectele imune mediate de celule, funcţia limfocitelor B este alterată astfel încât mulţi indivizi infectaţi au hipergammaglobulinemie marcată, dar răspunsuri specifice anticorpilor afectate. Imunosupresia rezultată predispune pacienţii la constelaţia de infecţii oportuniste şi afecţiuni maligne care caracterizează SIDA.

Pierderea celulelor CD4 observată în infecţia cu HIV este rezultatul unor mecanisme multiple, inclusiv (1) distrugerea directă mediată de HIV a limfocitelor T CD4 în timpul replicării virale; (2) epuizarea prin fuziunea şi formarea celulelor gigantice multinucleate; (3) toxicitatea proteinelor virale pentru limfocitele T CD4 şi precursori; (4) pierderea factorilor costimulatori ai limfocitelor T, cum ar fi CD28; şi (5) inducerea apoptozei celulelor T neinfectate.

Manifestările clinice ale infecţiei HIV şi SIDA sunt consecinţa directă a imunosupresiei progresive şi severe şi pot fi corelate cu gradul de distrugere a limfocitelor T CD4. Infecţia cu HIV se poate prezenta ca un sindrom febril acut, autolimitat. Aceasta este adesea urmată de o perioadă lungă, clinic silenţioasă, uneori asociată cu limfadenopatie generalizată. Cursul de timp al progresiei bolii variază, dar timpul median înainte de apariţia bolii clinice este de aproximativ 10 ani la persoanele netratate. Aproximativ 10% dintre cei infectaţi manifestă o progresie rapidă la SIDA în 5 ani de la infectare. O minoritate de indivizi care demonstrează că boala nu progresează pe termen lung sunt numiţi „controlori de elită”.

Factorii genetici, răspunsurile imune citotoxice ale gazdei, încărcătura virală şi virulenţa par să aibă toate un impact asupra susceptibilităţii la infecţie şi asupra ratei de progresie a bolii. Deşi nu sunt curative, terapiile antiretrovirale moderne (ART) pot suprima replicarea virală şi restabili funcţia imunitară, ducând la recuperarea clinică şi la o speranţă de viaţă semnificativ extinsă.

Pe măsură ce numărul de CD4 scade, incidenţa infecţiei creşte. La un număr de CD4 între 200/pL şi 500/pL, pacienţii prezintă un risc crescut de infecţii bacteriene, inclusiv pneumonie şi sinuzită. Riscul de reactivare a Mycobacterium tuberculosis este de 5-10% pe an la pacienţii infectaţi cu HIV, comparativ cu un risc pe viaţă de 10% la cei fără HIV. Pe măsură ce numărul de CD4 continuă să scadă - în general sub 200/pL - pacienţii sunt expuşi unui risc crescut de alte infecţii oportuniste, cum ar fi pneumonia cu Pneumocystis jirovecii, candidoza, toxoplasmoza, meningita criptococică, retinita cu citomegalovirus (CMV) şi infecţia cu complexul Mycobacterium avium. Persoanele infectate cu HIV prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru anumite afecţiuni maligne, inclusiv sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin, limfomul primar al SNC, carcinomul invaziv de col uterin şi carcinomul scuamos anal. Alte manifestări ale SIDA includ complexul de demenţă SIDA, neuropatie periferică, artride monoarticulare şi poliarticulare, febră inexplicabilă şi scădere în greutate. Deoarece pacienţii trăiesc mai mult datorită tratamentului cu ART puternic, complicaţiile cardiovasculare devin din ce în ce mai importante. ART a fost asociat cu dislipidemie şi anomalii metabolice, inclusiv rezistenţa la insulină. Infecţia cu HIV poate fi şi aterogenă, prin efecte asupra lipidelor şi mecanismelor proinflamatorii.

CAZUL 13

Prezentarea acestui pacient este caracteristică endocarditei infecţioase netratate, o infecţie a valvelor cardiace. Cel mai frecvent factor predispozant este prezenţa valvelor cardiace anormale structural legate de boala cardiacă reumatică, boala cardiacă congenitală, o valvă protetică sau endocardită anterioară. Consumul de droguri injectabile este, de asemenea, un factor de risc important pentru această boală. Istoricul pacientului de boală semnificativă în copilărie după o durere în gât sugerează posibilitatea apariţiei bolii reumatismale de inimă.

Cei mai frecventi agenţi infecţioşi care cauzează endocardita valvulară nativă sunt bacteriile gram-pozitive, inclusiv streptococii din grupul viridans, S aureus şi enterococii. Având în vedere istoricul lucrărilor dentare recente, cel mai probabil agent patogen la acest pacient este streptococul grupului viridans, care sunt flora bucală normală care poate deveni tranzitoriu transmisă prin sânge după intervenţia dentară.

Papulele dureroase găsite pe degetele de la mâini şi de la picioare ale acestui bărbat sunt noduri Osler. Se crede că sunt cauzate de depunerea complexelor imune în piele. Se crede că maculele hemoragice nedureroase (leziuni Janeway) şi hemoragiile în aşchii rezultă din microembolizarea vegetaţiilor cardiace.

Pe lângă simptomele descrise la acest bărbat (febră, frisoane, transpiraţii nocturne, stare generală de rău, pete Roth, leziuni Janeway, hemoragii în aşchii şi ganglioni Osler), pacienţii

cu endocardită infecţioasă pot dezvolta plângeri multisistemice, inclusiv dureri de cap, dureri de spate, simptome neurologice focale, dificultăţi de respiraţie, edem pulmonar, scăderea durerii în piept, dureri abdominale, coagulare, hematurie printre altele. Aceste simptome şi semne reflectă (1) modificări hemodinamice din afectarea valvulară; (2) afectarea organelor terminale prin embolii septici (endocardita din partea dreaptă provoacă embolii la plămâni; endocardita din partea stângă provoacă embolii la creier, spline, rinichi, tractul gastro-intestinal şi extremităţi); (3) depunerea complexului imun care provoacă glomerulonefrită acută; şi (4) bacteriemie persistentă şi însămânţare distală a infecţiei, ducând la formarea abcesului.

Moartea este cauzată de obicei de colapsul hemodinamic după ruptura valvelor aortice sau mitrale sau de embolii septice la nivelul SNC, rezultând abcese cerebrale sau anevrisme micotice cu o hemoragie intracraniană. Factorii de risc pentru un rezultat fatal includ implicarea cardiacă stângă, alte cauze bacteriene decât streptococii grupului viridans, comorbidităţile medicale, complicaţiile de la endocardită (insuficienţă cardiacă, abces valvular sau boală embolică) şi, pentru cei cu vegetaţie mare şi distrugere valvulară semnificativă, intervenţia chirurgicală valvulară întârziată.

Leziunile endoteliale din cauza fluxului sanguin turbulent (boală valvulară) sau microabraziuni (utilizarea medicamentelor injectabile) favorizează depunerea de fibrină, trombocite şi proteine de adeziune, formând vegetaţii sterile. Când apare bacteriemie, cum ar fi după intervenţii dentare, pe aceşti trombi sterili se pot depune microorganisme. Odată infectate, leziunile continuă să crească prin depunerea în continuare a trombocitelor şi a fibrinei. Aceste vegetaţii infectate acţionează ca un sanctuar pentru mecanismele de apărare ale gazdei, cum ar fi fagocitoza şi liza mediată de complement. De asemenea, acţionează ca bariere mecanice în calea pătrunderii antibioticelor. Tocmai din acest motiv sunt necesare pentru vindecare administrarea prelungită a antibioticelor bactericide şi eventuala intervenţie operatorie.

CAZUL 14

Diagnosticul cel mai probabil la acest pacient este meningita. Acuitatea şi severitatea prezentării sunt cele mai în concordanţă cu o cauză bacteriană piogenă, deşi trebuie luate în considerare şi cauzele virale, micobacteriene şi fungice. La adulţi, cei mai probabili agenţi patogeni bacterieni sunt Neisseria meningitidis şi S pneumoniae. La sugarii mai mici de 3 luni, cei mai frecventi agenţi patogeni sunt cei la care copilul este expus în canalul genito-urinar matern, inclusiv E coli şi alţi bacili gram negativi, grupul B şi alţi streptococi şi Listeria monocytogenes. Între vârstele de 3 luni şi 15 ani, N meningitidis şi S pneumoniae sunt cei mai frecventi agenţi patogeni.

Majoritatea cazurilor de meningită bacteriană încep cu colonizarea nazofaringelui gazdei. Aceasta este urmată de invazia locală a epiteliului mucoasei şi bacteriemie ulterioară. Urmează leziunea celulelor endoteliale cerebrale şi are ca rezultat creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice, facilitând invazia meningeală. Răspunsul inflamator rezultat în spaţiul subarahnoidian cauzează edem cerebral, vasculită şi infarct, conducând în cele din

urmă la scăderea fluxului de lichid cefalorahidian, hidrocefalie, agravarea edemului cerebral, creşterea presiunii intracraniene şi scăderea fluxului sanguin cerebral.

Agenţii patogeni bacterieni responsabili de meningită posedă câteva caracteristici care facilitează paşii enumeraţi. Colonizarea nazală este facilitată de pili de pe suprafaţa bacteriană a N meningitidis care ajută la ataşarea mucoasei. N meningitidis, H influenzae şi S pneumoniae produc, de asemenea, proteaze IgA care scindează IgA, anticorpul responsabil în mod obişnuit de inhibarea aderenţei agenţilor patogeni la suprafaţa mucoasei. Prin scindarea anticorpului, bacteriile sunt capabile să evite acest important mecanism de apărare a gazdei. În plus, N meningitidis, H influenzae şi S pneumoniae sunt adesea încapsulate, ceea ce poate ajuta la colonizarea nazofaringiană, precum şi la invazia sistemică. Capsula inhibă fagocitoza neutrofilelor şi rezistă activităţii bactericide clasice mediate de complement, sporind supravieţuirea şi replicarea bacteriilor.

Rămâne neclar modul în care agenţii patogeni bacterieni obţin acces la SNC. Se crede că celulele plexului coroid pot conţine receptori pentru ele, facilitând mişcarea în spaţiul subarahnoidian. Odată ce agentul patogen bacterian se află în spaţiul subarahnoidian, mecanismele de apărare ale gazdei sunt inadecvate pentru a controla infecţia. Componentele de suprafaţă subcapsulară ale bacteriilor, cum ar fi peretele celular şi lipopolizaharida, induc un răspuns inflamator marcat mediat de IL-1, IL-6, metaloproteinazele matricei şi TNF. În ciuda inducerii unui răspuns inflamator marcat şi a leucocitozei, există o lipsă relativă de opsonizare şi activitate bactericidă, astfel încât bacteriile sunt slab curăţate din lichidul cefalorahidian. Răspunsul inflamator al gazdei, cu eliberare de citokine şi enzime proteolitice, duce la o pierdere a integrităţii membranei, cu umflare celulară rezultată şi edem cerebral, contribuind la multe dintre consecinţele fiziopatologice ale acestei boli.

Edemul cerebral poate fi de origine vasogenă, citotoxică sau interstiţială. Edemul cerebral vasogen este cauzat în principal de creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice care apare atunci când bacteriile invadează lichidul cefalorahidian. Edemul cerebral citotoxic rezultă din umflarea elementelor celulare ale creierului. Acest lucru se întâmplă din cauza factorilor toxici eliberaţi de bacterii şi neutrofile. Edemul interstiţial se datorează obstrucţiei fluxului lichidului cefalorahidian.

Orice pacient suspectat de meningită bacteriană trebuie să aibă puncţie lombară emergentă cu coloraţie Gram şi cultură de lichid cefalorahidian. Dacă există îngrijorări cu privire la o problemă neurologică focală - cum ar fi poate apărea în cazul abcesului - CT sau RMN al creierului poate fi efectuat înainte de puncţia lombară.

Antibioticele trebuie începute imediat, fără a aştepta studiul imagistic sau puncţia lombară dacă se anticipează o întârziere în aceste proceduri. Corticosteroizii trebuie administraţi şi dacă se suspectează meningită pneumococică. Importanţa răspunsului imun în declanşarea edemului cerebral i-a determinat pe cercetători să studieze rolul medicamentelor antiinflamatoare adjuvante pentru meningita bacteriană. O meta-analiză a studiilor privind administrarea concomitentă de glucocorticoizi şi prima doză de antibiotic a arătat o scădere

uşoară a riscului de pierdere a auzului neurosenzorial şi a mortalităţii în rândul adulţilor cu meningită pneumococică.

CAZUL 15

Pacientul are o infecţie moderat severă şi un diagnostic de bază de BPOC, necesitând spitalizare, dar nu internare la UTI. Cei mai probabili agenţi patogeni sunt S pneumoniae, H influenzae şi M catarrhalis. Alţi agenţi patogeni potenţiali includ Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila şi virusurile respiratorii. Trebuie luate în considerare şi tuberculoza şi ciupercile, deşi acestea sunt mai puţin probabile la acest pacient cu o astfel de prezentare acută. De asemenea, anaerobii sunt puţin probabil fără antecedente de abuz de substanţe sau stare mentală deprimată recentă. Dacă acest pacient a necesitat internare la UTI, agenţii patogeni atipici, M pneumoniae şi C pneumoniae, sunt mult mai puţin probabili, iar S aureus şi Pseudomonas aeruginosa ar trebui adăugate la diagnosticul diferenţial, în special dacă pacientul a fost spitalizat recent.

Agenţii patogeni pulmonari ajung la plămâni pe una dintre cele trei căi: (1) inhalarea directă a picăturilor infecţioase în căile respiratorii inferioare; (2) aspirarea conţinutului orofaringian; sau (3) răspândire hematogenă.

Mecanismele normale de apărare antimicrobiană pulmonară includ următoarele: (1) filtrare aerodinamică prin supunerea aerului de intrare la turbulenţe în pasajele nazale şi apoi schimbări bruşte în direcţia fluxului de aer pe măsură ce acesta se deplasează prin faringe şi arborele traheobronşic; (2) reflexul tusei pentru a îndepărta materialul aspirat, excesul de secreţii şi corpurile străine; (3) sistemul de transport mucociliar, deplasând stratul mucos în sus spre laringe; (4) celule fagocitare, inclusiv macrofage alveolare şi neutrofile polimorfonucleare (PMN), precum şi răspunsuri imune umorale şi celulare, care ajută la eliminarea agenţilor patogeni; şi (5) secreţii pulmonare care conţin surfactant, lizozimă şi proteine care leagă fierul, care ajută în continuare la distrugerea bacteriilor.

Factorii de risc obişnuiţi ai gazdei includ următorii: (1) o stare imunocompromisă, care duce la disfuncţie imunitară şi risc crescut de infecţie; (2) boală pulmonară cronică, care are ca rezultat scăderea clearance-ului mucociliar; (3) alcoolism sau altă reducere a nivelului de conştienţă, care creşte riscul de aspiraţie; (4) abuzul de droguri injectabile, care creşte riscul de răspândire hematogenă a agenţilor patogeni; (5) expunerea mediului sau a animalelor, care are ca rezultat inhalarea unor agenţi patogeni specifici; (6) rezidenţa într-o instituţie, cu riscul asociat de microaspiraţii, şi expunerea prin instrumentare (catetere şi intubaţie); şi (7) infecţie recentă cu gripă, care duce la perturbarea epiteliului respirator, disfuncţia ciliară şi inhibarea PMN-urilor. Acest pacient are antecedente de boală pulmonară cronică, crescând riscul de pneumonie şi este imunocompromis prin utilizarea corticosteroizilor pentru BPOC.

CAZUL 16

Există multe moduri primare de transmitere a agenţilor patogeni care cauzează diaree infecţioasă. Agenţii patogeni, cum ar fi Vibrio cholerae, sunt transportaţi prin apă şi

transmisi printr-o sursă de apă contaminată. Mai mulţi agenţi patogeni, inclusiv S aureus şi Bacillus cereus, se transmit prin alimente contaminate. Unii agenţi patogeni, cum ar fi Shigella şi Rotavirusul, se transmit prin răspândire de la persoană la persoană şi, prin urmare, sunt observaţi frecvent în instituţii, cum ar fi centrele de îngrijire a copiilor. În cele din urmă, infecţia cu Clostridium difficile poate rezulta din creşterea excesivă după administrarea de antibiotice.

Descrierea diareei acestui pacient ca fiind abundentă şi apoasă sugerează o zonă de infecţie a intestinului subţire. Intestinul subţire este locul de transport semnificativ al electroliţilor şi fluidelor. Întreruperea acestui proces duce la producerea de diaree apoasă abundentă, aşa cum s-a observat la acest pacient.

Cea mai probabilă cauză a diareei la acest pacient, care s-a întors recent din Mexic, este E coli enterotoxigenă (ETEC), care este cea mai frecventă cauză a diareei călătorilor. Diareea rezultă din producerea a două enterotoxine care „otrăveşte" celulele intestinului subţire, provocând diaree apoasă. ETEC produce atât o enterotoxină termolabilă, cât şi o enterotoxină termostabilă. Enterotoxina termolabila activeaza adenilil ciclaza si formarea cAMP, care stimuleaza secretia de apa si electroliti de catre celulele endoteliale intestinale. Toxina termostabilă produsă de ETEC are ca rezultat activarea guanilil-ciclazei, provocând şi diaree apoasă.

CAZUL 17

Factorii care contribuie la sepsisul asociat spitalului sunt dispozitivele invazive de monitorizare, cateterele permanente, procedurile chirurgicale extinse şi numărul crescut de pacienţi imunocompromişi.

Sepsisul începe în general cu o infecţie localizată. Bacteriile pot invada direct fluxul sanguin (ducând la bacteriemie şi hemoculturi pozitive) sau pot prolifera local şi eliberează toxine în sânge. Bacteriile Gram-negative conţin o endotoxină, componenta lipidă A a complexului lipopolizaharid-fosfolipide-proteină prezent în membrana celulară exterioară. Endotoxina activează cascada de coagulare, sistemul complementului şi sistemul kininului, precum şi eliberarea mai multor mediatori gazdă, cum ar fi citokine, factorul de activare a trombocitelor, endorfinele, factorul de relaxare derivat din endoteliu, metaboliţii acidului arahidonic, factorii depresivi miocardici, oxidul nitric şi alţii. Pe măsură ce sepsisul persistă, imunosupresia gazdei joacă un rol critic. Stimuli specifici cum ar fi organismul, inoculul şi locul infecţiei stimulează celulele T CD4 să secrete citokine cu proprietăţi fie inflamatorii (celulă T helper de tip 1) fie antiinflamatoare (celulă T helper de tip 2) (Figura 4-11). Pacienţii care mor de sepsis experimentează o pierdere semnificativă de celule esenţiale pentru răspunsul imun adaptativ (limfocite B, celule T CD4, celule dendritice). Se crede că apoptoza joacă un rol cheie în scăderea acestor linii celulare şi reglează în jos celulele imunitare supravieţuitoare.

O stare circulatorie hiperdinamică, descrisă ca şoc distributiv pentru a sublinia distribuţia necorespunzătoare a fluxului sanguin către diferite ţesuturi, este constatarea

hemodinamică comună în sepsis. Eliberarea de substanţe vasoactive (inclusiv oxid nitric) are ca rezultat o pierdere a mecanismelor normale de autoreglare vasculară, producând dezechilibre ale fluxului sanguin, cu şunturi regionale şi hipoperfuzie relativă a unor organe. Apare şi depresia miocardică, cu reduceri atât ale fracţiilor de ejecţie a ventriculului stâng, cât şi ale ventriculului drept şi creşteri ale volumelor telediastolice şi telesistolice. Această depresie miocardică a fost atribuită efectelor toxice directe ale oxidului nitric, TNF şi IL-1. Poate apărea hipotensiune arterială refractară, ceea ce duce la hipoperfuzie şi leziuni ale organului final.

Insuficienţa de organ rezultă dintr-o combinaţie de perfuzie scăzută şi leziuni microvasculare induse de răspunsurile inflamatorii locale şi sistemice la infecţie. Distribuţia necorespunzătoare a fluxului sanguin este accentuată de afectarea deformabilităţii eritrocitelor, cu obstrucţie microvasculară. Agregarea neutrofilelor şi a trombocitelor poate reduce, de asemenea, fluxul sanguin. Demarginarea neutrofilelor de endoteliul vascular are ca rezultat o eliberare suplimentară de mediatori inflamatori şi migrarea ulterioară a neutrofilelor în ţesuturi. Componentele sistemului complement sunt activate, atrăgând mai multe neutrofile şi eliberând substanţe active local, cum ar fi prostaglandine şi leucotriene. Rezultatul net al tuturor acestor modificări este colapsul microvascular şi, în cele din urmă, insuficienţa de organ.

Rezultatul în sepsis depinde de numărul de organe care eşuează, cu o rată a mortalităţii de 70% la pacienţii care dezvoltă insuficienţă a trei sau mai multe sisteme de organe.

CAZUL 18

Tumorile carcinoide apar din ţesutul neuroendocrin, în special din celulele enterocromafine. Aceste celule migrează în timpul embriogenezei către stratul submucos al intestinelor şi bronhiilor pulmonare. Prin urmare, tumorile carcinoide se găsesc cel mai frecvent în intestine şi plămâni.

Deoarece tumorile carcinoide sunt derivate din ţesutul neuroendocrin, ele pot secreta multe peptide care au efecte sistemice. Această secreţie se datorează activării inadecvate a capacităţii sintetice latente pe care o posedă toate celulele neuroendocrine. Multe dintre peptide, cum ar fi serotonina, pot provoca vasodilataţie, ducând la înroşirea feţei. Ele pot provoca, de asemenea, respiraţie şuierătoare, diaree, salivaţie excesivă şi fibroză a valvelor cardiace şi a altor ţesuturi.

Producţia de serotonină este caracteristică tumorilor carcinoide intestinale. Serotonina este metabolizată la 5-HIAA. Prin urmare, găsirea unor niveluri ridicate de 5-HIAA într-o colectare de urină de 24 de ore la un pacient cu înroşire sau alte simptome este foarte sugestivă pentru diagnostic. Carcinoizii bronşici produc rar 5-HIAA şi, prin urmare, prezintă rar cu sindromul carcinoid; în schimb, produc adesea ACTH ectopic, rezultând sindromul Cushing.

CAZUL 19

Se crede că adenoamele sunt legate de carcinomul colorectal prin intermediul unor modificări genetice treptate (sau lovituri), adenoamele reprezentând o leziune precanceroasă care poate evolua în cele din urmă spre cancer. Se crede că modificările genetice treptate, incluzând atât activarea oncogenei, cât şi inactivarea genei supresoare de tumori, au ca rezultat modificări fenotipice care progresează la neoplazie.

Două linii principale de dovezi susţin modelul modificărilor genetice treptate în cancerul de colon: (1) Sindroamele de cancer de colon familial sunt cunoscute ca rezultând din mutaţii ale liniei germinale, implicând o cauză genomică. Polipoza adenomatoasă familială este rezultatul unei mutaţii a genei APC, în timp ce carcinomul colorectal ereditar nonpolipoz este asociat cu mutaţii ale genelor de reparare a ADN-ului hMSH2 şi hMLHl. (2) Mai mulţi factori legaţi de un risc crescut de cancer de colon sunt cunoscuţi a fi cancerigeni. Substanţele derivate din flora colonică bacteriană, alimente şi metaboliţi endogeni sunt cunoscute a fi mutagene. Nivelurile acestor substanţe pot fi scăzute prin respectarea unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogată în fibre. Studiile epidemiologice sugerează că o astfel de schimbare a dietei ar putea reduce riscul de cancer de colon.

Cel mai timpuriu defect molecular în patogeneza cancerului de colon este dobândirea de mutaţii somatice în gena APC în mucoasa colonică normală. Acest defect provoacă o reglare anormală a 0-cateninei, ceea ce duce la proliferarea anormală a celulelor şi la etapele iniţiale ale formării tumorii. Defectele ulterioare ale căii de semnalizare a TGF-p inactivează această cale importantă de inhibiţie a creşterii şi duc la proliferarea în continuare a mucoasei tumorale şi la dezvoltarea adenomelor mici. Activarea mutaţională a genei K-ras duce la activarea constitutivă a unei importante căi de semnalizare proliferativă şi este comună în aceste etape. Creşte şi mai mult potenţialul proliferativ al celulelor tumorale adenomatoase. Deleţia sau pierderea expresiei genei DCC este frecventă în progresia către cancerele de colon invazive. Proteina DCC este o proteină transmembranară a superfamiliei imunoglobulinelor şi poate fi un receptor pentru anumite molecule extracelulare care ghidează creşterea celulară sau apoptoza. Inactivarea mutaţională a p53 este, de asemenea, o etapă observată frecvent în dezvoltarea cancerului de colon invaziv, observată în adenoamele tardive şi cancerele invazive timpurii şi duce la pierderea unui punct de control important al ciclului celular şi la incapacitatea de a activa căile apoptotice dependente de p53. În paralel cu aceste anomalii secvenţiale în reglarea proliferării celulare, cancerele de colon dobândesc şi defecte în mecanismele care protejează stabilitatea genomică. Acestea implică, în general, mutaţii ale genelor de reparare a nepotrivirii care împiedică instabilitatea cromozomială, inclusiv MSH2, MLH1, PMS1 şi PMS2. Mutaţiile germinale ale acestor gene provoacă sindromul ereditar de cancer colorectal nonpolipoz (HNPCC). Cancerele de colon neereditare dezvoltă instabilitate genomică prin defecte ale genelor de instabilitate cromozomială (CIN). Defectele acestor gene duc la câştigarea sau pierderea de segmente mari sau cromozomi întregi în timpul replicării, ducând la aneuploidie.

La începutul progresiei displaziei, arhitectura perturbată are ca rezultat formarea de noi vase de sânge fragile şi distrugerea vaselor de sânge existente. Aceste modificări apar adesea înainte de invazia membranei bazale şi, prin urmare, înainte de progresia către

formarea adevărată a cancerului. Aceste vase friabile pot provoca sângerări microscopice. Acest lucru poate fi verificat prin teste de sânge ocult în fecale, un instrument important în detectarea precoce a leziunilor colonice precanceroase şi canceroase.

CAZUL 20

Analiza legăturii a identificat markeri genetici despre care se ştie că conferă un risc ridicat de a dezvolta cancer de sân. Două astfel de gene au fost găsite în special: BRCA1 şi BRCA2. Ambele sunt implicate în repararea ADN-ului. Mutaţiile moştenite ale BRCA1 sau BRCA2 sunt asociate cu un risc pe tot parcursul vieţii de a dezvolta cancer de sân la femei de până la 70%. Mutaţiile acestor gene sunt, de asemenea, asociate cu o incidenţă ridicată a cancerului ovarian la femei şi o incidenţă crescută a cancerului de prostată, melanomului şi cancerului de sân la bărbaţi.

Există două subtipuri majore de cancer de sân. Carcinoamele ductale, majoritatea, apar din canalele colectoare din ţesutul glandular al sânului. Carcinoamele lobulare apar din lobulii terminali ai glandelor.

Deşi este încă conţinută de membrana bazală, tumora se numeşte carcinom in situ. Carcinomul invaziv apare atunci când celulele tumorale sparg membrana bazală. Atât carcinoamele ductale, cât şi cele lobulare pot fi fie in situ, fie invazive. Prin definiţie, o tumoare in situ nu prezintă riscul de a se extinde la ganglionii limfatici sau de a crea metastaze la distanţă. Găsirea unei tumori in situ creşte riscul individului afectat de a dezvolta un cancer de sân ulterior, atât la sân, cât şi la oricare subtip. Prin urmare, carcinomul in situ este un marker al susceptibilităţii crescute la dezvoltarea cancerului mamar invaziv.

Există terapii specifice care vizează receptorii prezenţi în cancerul de sân. Cantitatea de expunere la estrogen este corelată cu riscul de cancer de sân. Terapia antiestrogenică a fost folosită de mult timp cu succes la pacienţii cu cancer de sân cu receptori de estrogeni pozitivi, deşi jumătate dintre pacienţii diagnosticaţi cu cancer de sân sunt receptori de estrogeni negativi. Mai recent, anticorpii care vizează receptorul HER2, un receptor al factorului de creştere tirozin kinazei, sunt utilizaţi în tumorile cu o supraexprimare a receptorului HER2.

CAZUL 21

Cancerul testicular apare din elementele germinale din interiorul testiculelor. Celulele germinale dau naştere spermatozoizilor şi astfel pot păstra teoretic capacitatea de a se diferenţia în orice tip de celulă. Natura pluripotentă a acestor celule este observată în producerea de teratoame mature. Aceste tumori benigne conţin adesea elemente mature din toate cele trei straturi de celule germinale, inclusiv părul şi dinţii.

În timpul embriogenezei timpurii, epiteliul germinativ migrează de-a lungul liniei mediane a embrionului. Această migrare este urmată de formarea crestei urogenitale şi în cele din urmă de agregarea celulelor liniei germinale pentru a forma testiculele şi ovarele. Modelul

de migrare a epiteliului liniei germinale prezice localizarea neoplasmelor testiculare extragonadale. Aceste neoplasme se găsesc în

axul liniei mediane a craniului inferior, mediastinului şi retroperitoneului.

Se pot monitoriza concentraţiile serice ale proteinelor exprimate în timpul dezvoltării embrionare sau trofoblastice pentru a monitoriza progresia tumorii şi răspunsul la terapie. Aceste proteine includ alfa-fetoproteina şi gonadotropina corionică umană.

CAZUL 22

Sarcoamele apar din ţesutul mezenchimal. Acestea includ miocite, adipocite, osteoblaste, condrocite, fibroblaste, celule endoteliale şi celule sinoviale.

Multe sarcoame sunt mai frecvente la persoanele mai tinere. Se crede că acest lucru se datorează faptului că celulele de origine, cum ar fi condrocitele sau osteoblastele, se divid mai rapid în copilărie şi adolescenţă decât la vârsta adultă.

Deoarece osteosarcoamele apar din osteoblaste, ele îşi păstrează capacitatea de a produce o matrice osoasă de calciu şi fosfor în interiorul tumorii.

CAZUL 23

Teoria conform căreia stimularea sau modularea imună cronică poate juca un rol timpuriu în formarea limfomului este susţinută de mai multe observaţii. Imunosupresia iatrogenă, aşa cum sa observat la acest pacient şi la alţi pacienţi cu transplant, poate creşte riscul de limfom cu celule B, posibil asociat cu infecţia cu virusul Epstein-Barr. Un risc crescut de limfom este observat şi la alţi pacienţi imunodeprimaţi, cum ar fi cei cu SIDA sau alte boli autoimune. Stimularea imună cronică, cum ar fi gastrita cronică de la Helicobacter pylori, poate da naştere la limfoame de ţesut asociat mucoasei gastrice (MALT).

Acest pacient a fost diagnosticat cu un limfom cu celule clivate foliculare, un limfom bine diferenţiat sau de grad scăzut. Limfoamele de grad scăzut păstrează morfologia şi modelele expresiei genice ale limfocitelor mature, inclusiv markerii de suprafaţă celulară, cum ar fi imunoglobulina, în cazul limfocitelor B. Evoluţia lor clinică este în general mai favorabilă, fiind caracterizată printr-o rată de creştere lentă. În mod paradoxal, însă, aceste limfoame tind să se prezinte într-un stadiu mai avansat, ca în acest caz.

Limfoamele foliculare apar din limfoblastele din linia celulelor B. Anomaliile cromozomiale frecvente includ translocări ale cromozomului 14, inclusiv t(14;18), t(11;14) şi t(14;19). Translocarea t(14;18) are ca rezultat o genă de fuziune cunoscută sub numele de IgH;bcl-2, care juxtapune amplificatorul lanţului greu al imunoglobulinei de pe cromozomul 14 în faţa genei bcl-2 de pe cromozomul 18. Acest lucru are ca rezultat o expresie îmbunătăţită a unei mitocondri interne interne, care a fost găsită prin procesul natural de codificare a proteinei bc al celulei 2. moarte sau apoptoză. Apoptoza este necesară pentru a elimina anumite clone limfoide a căror funcţie nu este necesară. Inhibarea acestui proces contribuie probabil la proliferarea celulelor limfomului.

Simptomele acestui pacient de febră și pierdere în greutate sunt cunoscute ca simptome B. Se crede că acestea sunt mediate de o varietate de citokine produse de celulele limfomului sau pot apărea ca o reacție a celulelor imune normale la limfom. Două citokine implicate în mod obișnuit sunt IL-1 și TNF.

CAZUL 24

Ca toate neoplasmele, leucemiile sunt clasificate după celula de origine. Primul punct de ramificare este dacă celula malignă este de linie mieloidă sau limfoidă, rezultând fie o leucemie mieloidă, fie o leucemie limfocitară. Toate tipurile pot fi acute, prezentându-se cu peste 20% blasti la biopsia măduvei osoase, sau cronice, prezentându-se într-un mod mai indolent, de obicei cu un curs lent progresiv de mulți ani. Leucemiile limfocitare sunt împărțite în continuare în leucemii cu celule T sau cu celule B, în funcție de tipul de celulă limfoidă de origine. Tipul poate fi distins prin grupul de antigene de diferențiere (CD) găsite pe suprafața celulelor tumorale. Leucemiile mieloide sunt, de asemenea, împărțite în subtipuri în funcție de tipul de celulă mieloidă din care provine leucemia. Tipurile de AML M1-M3 provin din mieloblaste. Tipurile M4 și M5 apar din monocite. Tipul M6 provine din precursori de eritrocite numiți normoblasti. Tipul M7 provine din precursori de trombocite numiți megacarioblasti.

Leucemiile acute se prezintă în mod obișnuit cu pancitopenie, o scădere a numărului tuturor celulelor sanguine normale, inclusiv a celulelor albe normale (celulele leucemice reprezentând aproape toate leucocite totale mari), globule roșii și trombocite. Acest lucru este cauzat de îndepărtarea precursorilor normali din măduva osoasă de către celulele blastice care se divid anormal și de inhibarea hematopoiezei normale datorită secreției de citokine și substanțe inhibitoare. Simptomele prezente ale pacientului sunt direct legate de anomaliile sanguine.

Oboseala și paloarea se datorează anemiei (lipsa globulelor roșii) și capacității reduse de transport a oxigenului care rezultă. Petețiile și sângerarea provin din lipsa trombocitelor, inhibând capacitatea sângelui de a coagula. Pacienții cu leucemie sunt susceptibili la infecții grave din cauza lipsei leucocitelor normale. În cele din urmă, numărul semnificativ crescut de celule leucemice poate înfunda vasele de sânge mici și poate duce la accidente vasculare cerebrale, ocluzie a venelor retiniene și infarct pulmonar.

Deleții, dublările și translocațiile cromozomiale au fost identificate în leucemii. O astfel de anomalie genetică este așa-numitul cromozom Philadelphia, o translocare echilibrată a cromozomilor 9 și 22, care se găsește în mod obișnuit în leucemia mielogenă cronică (LMC). Această translocare are ca rezultat o genă de fuziune, bcr-abl, care codifică o kinază care fosforilează proteinele cheie implicate în creșterea celulelor. Terapiile direcționate care inhibă funcția enzimatică a kinazei bcr-abl prin concurența cu situsul de legare a ATP induc remisii la majoritatea pacienților în fazele cronice ale LMC.

CAZUL 25

Confuzia pacientului și scăderea nivelului de conștiență rezultă probabil din cauza nivelului său ridicat de calciu seric (hipercalcemie). Hipercalcemia de această amploare poate duce la alterarea senzorială, comă și chiar moartea.

Hipercalcemia poate apărea în multe tipuri de afecțiuni maligne. Are mai multe cauze, printre care secreția unei peptide asemănătoare hormonului paratiroidian ca urmare a activării genei proteinei legate de hormonul paratiroidian (PTHrP), precum și elaborarea de citokine cu acțiune locală care cresc absorbția osoasă în zonele de infiltrare tumorală.

Hiponatremia cauzată de sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH) poate apărea și ca fenomen paraneoplazic, care apare cel mai adesea la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici. Rezultatul producției ectopice de ADH este o reținere de apă liberă și o hiponatremie consecutivă. Hiponatremia severă poate duce la alterarea senzorială, comă și moarte.

CAZUL 26

Cea mai probabilă cauză a anemiei la acest pacient este deficitul de fier. Anemia prin deficit de fier este cea mai frecventă formă de anemie. În țările dezvoltate, este în primul rând rezultatul pierderii de fier, aproape întotdeauna prin pierderea de sânge. La bărbați și la femeile aflate în postmenopauză, sângele este cel mai frecvent pierdut din tractul gastro-intestinal, ca în acest caz. La femeile aflate în premenopauză, pierderea sângelui menstrual este cauza majoră a deficitului de fier.

La acest bărbat, nu există simptome de sângerare semnificativă din intestin, așa cum s-ar manifesta prin sânge brut (hematochezie) sau sânge metabolizat în scaun (melena, descris de obicei ca scaun de culoare neagră), și nu are plângeri gastrointestinale. Acest lucru face ca unele dintre tulburările gastrointestinale benigne, cum ar fi ulcerul peptic, malformațiile arteriovenoase și angiodisplaziile, să fie mai puțin probabile. Nu are simptome de boală inflamatorie intestinală, cum ar fi diaree sau durere abdominală. Este astfel trezită îngrijorarea cu privire la o posibilă malignitate, în special cancerul de colon.

Atunci când nu este descoperită nicio sursă de sângerare, aportul alimentar insuficient (de exemplu, diete vegetariene stricte) și malabsorbția gastrointestinală ar trebui considerate drept o posibilă cauză a anemiei cu deficit de fier. O astfel de malabsorbție apare la pacienții cu boală celiacă, infecție cu H pylori, gastrectomie parțială sau operație de bypass gastric. Alte mecanisme ale anemiei prin deficit de fier includ hemoliza intravasculară (hemoglobinurie paroxistică nocturnă sau boala valvulară cardiacă) și epuizarea fierului ca răspuns la tratamentul cu eritropoietină.

Pierderea de sânge duce la anemie prin reducerea sintezei hemului. Odată cu o pierdere de sânge vine și o pierdere de fier, ionul central din molecula care transportă oxigenul, hem. În deficiența de fier, etapa finală în sinteza hemului, în timpul căreia fierul feros este introdus în protoporfirina IX, este întreruptă, rezultând o sinteza inadecvată a hemului. Biosinteza globinei este inhibată de deficitul de hem printr-un inhibitor de translație reglat de hem (HRI). Activitatea HRI crescută (un rezultat al deficienței hemului) inhibă un factor cheie de

iniţiere a transcripţiei pentru sinteza hemului, eIF2. Astfel, există atât mai puţine lanţuri heme, cât şi mai puţine globine disponibile în fiecare precursor de celule roşii. Acest lucru provoacă în mod direct anemie, o scădere a concentraţiei de hemoglobină din sânge.

La acest om simptomatic, frotiul de sânge periferic este probabil să fie semnificativ anormal. Pe măsură ce concentraţia de hemoglobină a globulelor roşii individuale scade, celulele capătă imaginea clasică a eritrocitelor microcitare (mici), hipocrome (palide). De asemenea, este susceptibilă să existe anizocitoză (variaţie în mărime) şi poikilocitoză (variaţie în formă), cu celule ţintă. Celulele ţintă apar din cauza excesului relativ de membrana eritrocitară în comparaţie cu cantitatea de hemoglobină din interiorul celulei, ceea ce duce la o „aglomerare" a membranei în centru.

Pot fi comandate teste de laborator pentru a confirma diagnosticul. Cel mai frecvent solicitat test este feritina serică, care, dacă este scăzută, este diagnosticul deficitului de fier. Rezultatele pot induce totuşi în eroare în cazul inflamaţiei acute sau cronice şi al bolilor severe. Deoarece feritina este un reactant în fază acută, ea poate creşte în aceste condiţii, rezultând un nivel normal de feritină. Nivelurile serice de fier şi transferină pot fi, de asemenea, înşelătoare, deoarece aceste niveluri pot scădea nu numai în anemie, ci şi în multe alte boli. De obicei, în cazul deficitului de fier, nivelurile serice de fier sunt scăzute, în timp ce capacitatea totală de legare a fierului (TIBC) este crescută. Raportul dintre fier seric şi TIBC este mai mic de 20% în deficienţa necomplicată de fier. Receptorul seric (solubil) al transferinei (TfR), eliberat de precursorii eritroizi, este crescut în deficienţa de fier. Un raport ridicat dintre TfR şi feritină poate prezice deficienţa de fier atunci când feritina nu este scăzută din punct de vedere diagnostic. Deşi util, acest test a cunoscut o utilizare limitată în practica clinică.

Ocazional, când testele de sânge sunt înşelătoare, se efectuează o biopsie a măduvei osoase pentru a examina rezervele de fier. Fierul este depozitat în mod normal ca feritină în macrofagele măduvei osoase şi este colorat cu albastru de culoarea albastru prusac. O scădere a cantităţii de depozite de fier la biopsia măduvei osoase este diagnosticul deficitului de fier. Mai frecvent, totuşi, răspunsul la un studiu empiric de suplimentare cu fier este utilizat pentru a determina prezenţa deficienţei de fier în cazuri complicate.

Oboseala, slăbiciune şi dificultăţi de respiraţie sunt rezultatele directe ale scăderii capacităţii de transport a oxigenului, ceea ce duce la scăderea livrării de oxigen către ţesuturile active metabolic, provocând simptomele acestui pacient. Este palid pentru că există mai puţină hemoglobină oxigenată pe unitatea de sânge, iar hemoglobina oxigenată este roşie, dând culoare pielii. Paloarea rezultă, de asemenea, dintr-un mecanism compensator prin care vasele de sânge superficiale se contractă, deturnând sângele către structuri mai vitale.

CAZUL 27

Cauza probabilă a anemiei acestei femei este deficitul de vitamina B12 (cobalamină), care se caracterizează prin anemie, glosită şi tulburări neurologice. Deficitul de vitamina B12 duce

la anemie prin efectele asupra sintezei ADN-ului. Cobalamina este un cofactor crucial în sinteza deoxitimidinei din deoxiuridină. Cobalamina acceptă o grupare metil din metiltetrahidrofolat, ceea ce duce la formarea de metilcobalamină şi tetrahidrofolat redus. Metilcobalamina este necesară pentru producerea aminoacidului metionină din homocisteină. Tetrahidrofolatul redus este necesar ca donor cu un singur carbon în sinteza purinelor. Astfel, deficienţa de cobalamină epuizează rezervele de tetrahidrofolaţi, scăzând producţia de purine şi afectând sinteza ADN-ului. Sinteza defectuoasă a ADN-ului are ca rezultat o producţie scăzută de globule roşii. De asemenea, provoacă modificări megaloblastice ale celulelor sanguine din măduva osoasă. Aceste celule sunt ulterior distruse în număr mare prin hemoliză intramedulară. Ambele procese duc la anemie.

Frotiul de sânge periferic variază în funcţie de durata deficitului de cobalamină. La această pacientă, deoarece este profund simptomatică, ne-am aştepta la o anemie megaloblastică în toată regula. Frotiul periferic ar arăta anizocitoză şi poikilocitoză semnificativă a celulelor roşii şi hipersegmentare a neutrofilelor. În cazurile severe, modificările morfologice ale celulelor sanguine periferice pot fi dificil de diferenţiat de cele observate în leucemie.

Alte teste de laborator care pot fi comandate includ un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) şi determinarea indirectă a bilirubinei. Ambele ar trebui să fie crescute în deficienţa de cobalamină, reflectând hemoliza intramedulară care apare în deficienţa de vitamina B12. Vitamina B12 seric ar fi de aşteptat să fie scăzută. Cu toate acestea, rămân rate ridicate de teste atât fals pozitive, cât şi fals negative, datorită faptului că numai 20% din totalul sericului B12 măsurat este legat de proteina de livrare celulară, transcobalamina; restul este legat de haptocorină, care nu este disponibilă pentru utilizare de către celule. Anticorpii la factorul intrinsec sunt de obicei detectabili. Creşterile concomitente ale acidului metimalonic seric şi ale homocisteinei serice sunt foarte predictive pentru deficitul de B12.

Diferitele cauze ale anemiei megaloblastice pot fi adesea diferenţiate printr-un test Schilling. Acest test măsoară absorbţia orală a vitaminei B12 marcată radioactiv cu şi fără factor intrinsec adăugat, evaluând astfel direct mecanismul deficienţei vitaminei. Trebuie efectuată după ce depozitele de cobalamină au fost completate.

Anemia pernicioasă este cauzată de distrugerea autoimună a celulelor parietale gastrice, care sunt responsabile de producerea acidului gastric şi a factorului intrinsec. Distrugerea autoimună a acestor celule duce la aclorhidrie (pierderea acidului gastric), care este necesară pentru eliberarea cobalaminei din alimente. Producţia de factor intrinsec scade. Factorul intrinsec este necesar pentru absorbţia eficientă a cobalaminei de către ileonul terminal. Împreună, aceste mecanisme duc la deficit de vitamina B12.

Există dovezi puternice că distrugerea celulelor parietale este de natură autoimună. Din punct de vedere patologic, pacienţii cu anemie pernicioasă demonstrează atrofie a mucoasei gastrice cu limfocite infiltrante, predominant celule B producătoare de anticorpi. Mai mult, mai mult de 90% dintre pacienţii cu această boală demonstrează anticorpi la proteinele membranei celulelor parietale, în primul rând la pompa de protoni. Mai mult de jumătate dintre pacienţi au, de asemenea, anticorpi la factorul intrinsec sau la complexul factor

intrinsec-cobalamină. Aceşti pacienţi prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru alte boli autoimune.

Tahicardia pacientului este probabil o reflectare a anemiei profunde. Spre deosebire de multe alte cauze ale anemiei, anemia pernicioasă duce adesea la scăderi foarte severe ale concentraţiei de hemoglobină. Aceasta are ca rezultat o scădere semnificativă a capacităţii de transport a oxigenului a sângelui. Singura modalitate de a creşte oxigenarea către ţesuturile active metabolic este creşterea debitului cardiac. Acest lucru se realizează prin creşterea ritmului cardiac. În timp, stresul pe care acest lucru îl pune asupra inimii poate duce la insuficienţă cardiacă cu putere mare.

Manifestările neurologice — parestezii şi afectarea propriocepţiei — observate la acest pacient sunt cauzate de demielinizarea nervilor periferici şi, respectiv, a coloanei vertebrale posterolaterale. Lipsa metioninei cauzată de deficitul de vitamina B12 pare să fie cel puţin parţial responsabilă pentru această demielinizare, dar mecanismul exact este necunoscut. Demielinizarea duce în cele din urmă la moartea celulelor neuronale. Prin urmare, este posibil ca simptomele neurologice să nu fie îmbunătăţite prin tratarea deficienţei de vitamina B12.

CAZUL 28

Neutropenia ciclică clasică, cu debut în copilărie, rezultă din mutaţii ale genei pentru o singură enzimă: elastaza neutrofilă. Majoritatea cazurilor reflectă o moştenire autosomal dominantă; cu toate acestea, apar şi cazuri sporadice la adulţi, iar acestea sunt, de asemenea, asociate cu mutaţii ale elastazei neutrofile.

Studiile cineticii neutrofilelor la pacienţii afectaţi arată că defectul genei are ca rezultat producerea anormală – mai degrabă decât o dispoziţie anormală – a neutrofilelor. În neutropenia ciclică, se presupune că elastaza neutrofilă mutantă poate avea un efect excesiv de inhibitor, determinând perioade prelungite şi depozite inadecvate pentru a menţine un număr normal de neutrofile periferice. Acest defect de producţie afectează şi alte linii celulare, ducând la epuizarea ciclică a tuturor bazinelor de stocare. Deoarece dezvoltarea neutrofilelor de la stadiul de progenitor până la maturitate durează 2 săptămâni şi durata de viaţă este de numai 12 zile, epuizarea liniei celulare de neutrofile devine evidentă clinic. Celelalte linii celulare au durate de viaţă mai lungi şi, deşi şi ele suferă scăderi ciclice ale producţiei, aceste scăderi nu devin evidente clinic.

Cauza exactă a relaţiei dintre undele ciclice de maturare şi mutaţia elastazei neutrofile nu este cunoscută. Deoarece se vede că mai multe linii celulare circulă, se crede că mutaţiile elastazei neutrofile accelerează procesul de apoptoză în celulele progenitoare timpurii, cu excepţia cazului în care sunt „salvate” de factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Unele dovezi sugerează că elastaza neutrofilă poate antagoniza acţiunea G-CSF, dar relaţia dintre elastaza neutrofilă mutantă şi acţiunea G-CSF în neutropenia ciclică nu este bine înţeleasă.

Din punct de vedere clinic, administrarea dozelor farmacologice de G-CSF (filgrastim) la persoanele afectate are trei efecte interesante care depăşesc parţial afecţiunea. În primul rând, deşi ciclul continuă, numărul mediu de neutrofile creşte în fiecare punct al ciclului, astfel încât pacienţii sunt rareori neutropenici. În al doilea rând, periodicitatea ciclului scade imediat de la 21 de zile la 14 zile. În al treilea rând, alte fluctuaţii ale liniei celulare se schimbă în paralel; periodicitatea ciclului lor scade, de asemenea, la 14 zile, sugerând că o celulă progenitoare timpurie este într-adevăr în centrul acestei boli. Cu toate acestea, faptul că ciclismul nu dispare demonstrează că mai sunt şi alte anomalii de descoperit. De asemenea, sugerează că poate exista un ciclu inerent al tuturor celulelor stem la indivizii normali, care este modulat de multiple citokine din măduvă.

Neutropenia periodică cu remisie spontană observată la acest pacient este caracteristică neutropeniei ciclice. În această boală, pacienţii dezvoltă o scădere a numărului de neutrofile aproximativ la fiecare 3 săptămâni (19-22 de zile), cu nadir (număr scăzut de neutrofile) care durează 3-5 zile. Pacienţii sunt în general bine în perioadele în care numărul de celule neutrofile este normal şi devin simptomatici pe măsură ce numărul scade sub 250/pL. Neutrofilele sunt responsabile pentru o parte semnificativă a răspunsului sistemului imunitar la infecţiile bacteriene şi fungice. Astfel, manifestarea clinică primară a neutropeniei ciclice este infecţia recurentă. Fiecare nadir este de obicei caracterizat de simptome de febră şi stare de rău. Limfadenopatia cervicală şi ulcerul oral, aşa cum se observă la acest pacient, sunt, de asemenea, frecvente. Infecţiile bacteriene şi fungice care pun viaţa în pericol sunt mai puţin frecvente, dar pot apărea, în special ca urmare a infecţiei cu flora intestinală endogenă. Mai frecvent, totuşi, pacienţii dezvoltă infecţii ale pielii şi gingivita cronică.

Frotiul de sânge periferic ar trebui să fie normal, cu excepţia unui număr redus de neutrofile. Neutrofilele prezente ar avea un aspect normal. Cu toate acestea, ar fi de aşteptat ca măduva osoasă să prezinte un număr crescut de precursori mieloizi, cum ar fi promielocitele şi mielocitele. Neutrofilele mature ar fi rare. Dacă examinarea măduvei s-ar repeta în 2 săptămâni – după ce numărul de neutrofile s-a îmbunătăţit – rezultatele ar fi normale.

CAZUL 29

Diagnosticul cel mai probabil la acest pacient este trombocitopenia imună asociată medicamentelor. Multe medicamente - dar cel mai frecvent heparina - au fost asociate cu acest fenomen. Există un risc de 10 ori mai mare de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) la pacienţii cărora li se administrează heparină nefracţionată (HNF), comparativ cu cei cărora li se administrează heparină cu greutate moleculară mică (HBPM). Pacienţii cu chirurgie cardiacă sau ortopedică au un risc mai mare de HIT clinic (1-5%) decât pacienţii medicali sau obstetrici (0,1-1%) atunci când primesc HNF. Femeile au riscul de HIT de două ori mai mare decât bărbaţii.

Heparina duce la trombocitopenie prin două mecanisme distincte, ambele implicând anticorpi. Se pare că heparina se poate lega de o proteină produsă de trombocite, factorul

plachetar 4 (PF4), care este eliberată de trombocite ca răspuns la activare. Complexul heparină-PF4 acționează ca un stimul antigenic, provocând producerea de IgG. IgG se poate lega apoi de complex, formând IgG-heparină-PF4. Noul complex se poate lega de trombocite prin receptorul Fc al moleculei IgG sau prin receptorul PF4. Această legare poate duce la două fenomene distincte. Prima este distrugerea trombocitelor de către splina. Aderența anticorpilor la trombocite le schimbă forma, determinând splina să le recunoască ca fiind anormale și să le distrugă. Aceasta duce la o trombocitopenie simplă, cu puține sechele.

Al doilea fenomen este activarea trombocitelor, care poate duce la sechele mai semnificative. După formarea unui complex IgG-heparină-PF4, atât IgG cât și PF4 se pot lega de trombocite. Trombocitele pot deveni reticulate, ducând la agregarea trombocitelor. Acest lucru scade numărul de trombocite circulante, ducând la trombocitopenie. Cu toate acestea, poate duce și la formarea unui tromb sau „cheag alb".

Chiar dacă numărul de trombocite în trombocitopenia imună asociată medicamentelor poate fi foarte scăzut, sângerarea semnificativă este neobișnuită. Cel mai frecvent, manifestarea primară este vânătăile ușoare și, la un număr de trombocite mai mic de 5000/pL, peteșiile pot fi observate pe piele sau pe membranele mucoase. Când apare sângerare reală, este în general de origine mucoasă, cum ar fi sângerare nazală, sângerare gingivală sau pierdere de sânge GI.

După cum sa menționat, atunci când trombocitopenia se datorează heparinei, poate apărea coagulare paradoxală în loc de sângerare. Formarea trombilor are loc adesea la locul leziunii sau anormalității vasculare anterioare și se poate prezenta fie ca tromboză arterială, fie ca tromboză venoasă.

CAZUL 30

Triada Virchow constă din trei posibili contributori la formarea unui cheag: (1) scăderea fluxului sanguin; (2) lezarea sau inflamarea vaselor de sânge; și (3) modificări ale proprietăților intrinseci ale sângelui. Acest pacient nu are antecedente de imobilitate sau altă cauză de scădere a fluxului sanguin. Cu toate acestea, ea are un istoric de leziuni ale vaselor de sânge (adică, tromboză venoasă profundă). În ciuda absenței simptomelor unui tromb al extremităților inferioare, acesta este încă locul cel mai probabil de origine a embolului pulmonar. În cele din urmă, reapariția acum a formării trombilor împreună cu istoricul familial al cheagurilor sugerează o modificare a proprietăților intrinseci ale sângelui, așa cum se observă în stările de hipercoagulare moștenite.

Cele mai frecvente stări de hipercoagulare includ rezistența la proteina C activată (factor V Leiden), deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, deficitul de antitrombină III și hiperprotrombinemia (mutația genei protrombinei). Cu excepția hiperprotrombinemiei, fiecare dintre acestea are ca rezultat formarea de cheaguri din cauza lipsei anticoagulării adecvate mai degrabă decât a unei supraproducție a activității procoagulante; hiperprotrombinemia este cauzată de generarea în exces de trombine.

Cel mai frecvent loc al problemei în cascada de coagulare este factorul Va, care este necesar pentru formarea complexului de protrombinază cu factorul Xa, care duce la izbucnirea trombinei şi generarea de fibrină în timpul hemostazei. Proteina C este inhibitorul major al factorului Va. Acţionează prin scindarea factorului V într-o formă inactivă, încetinind astfel activarea factorului X. Efectul negativ al proteinei C este sporit de proteina S. O reducere cantitativă sau calitativă a oricăreia dintre aceste două proteine are ca rezultat acţiunea procoagulantă nereglementată a factorului Xa.

Rezistenţa la proteina C activată este cea mai frecventă stare de hipercoagulare moştenită. Rezultă dintr-o mutaţie a genei factorului V. Această mutaţie modifică conformaţia tridimensională a locului de clivaj în cadrul factorului Va, unde se leagă de obicei proteina C. Proteina C este apoi incapabilă să se lege de factorul Va şi, prin urmare, nu poate să-l inactiveze. Coagularea nu este inhibată.

Antitrombina inhibă cascada de coagulare la un loc alternativ. Inhibă serin proteazele: factorii II, IX, X, XI şi XII. Deficitul de antitrombină are ca rezultat incapacitatea de a inactiva aceşti factori, permiţând cascadei de coagulare să se desfăşoare neîngrădit în mai multe etape de coagulare.

Hiperprotrombinemia este a doua cea mai frecventă stare de hipercoagulare ereditară şi singura până acum recunoscută ca fiind datorată supraproducţiei de factori procoagulanţi. Este cauzată de o mutaţie a genei protrombinei care duce la niveluri crescute de protrombină. Se crede că riscul crescut de tromboză se datorează generării excesive de trombine atunci când complexul Xa-Va-Ca2+-PL este activat.

Acest pacient poate fi evaluat prin diferite teste de laborator pentru prezenţa unei stări de hipercoagulare moştenită. Poate fi efectuată o evaluare cantitativă a cantităţilor relative de proteină C, proteină S şi antitrombină. Testele calitative care evaluează capacitatea acestor proteine de a inhiba cascada de coagulare pot fi măsurate prin teste de coagulare. Prezenţa mutaţiei specifice în factorul V Leiden poate fi evaluată prin testarea reacţiei în lanţ a polimerazei.

CAZUL 31

Pacientul are ataxie cerebeloasă, probabil din cauza abuzului de alcool pe termen lung. Cauzele ataxiei sunt variate. Ataxia poate rezulta din injurii vasculare ale cerebelului, insulte toxice (inclusiv alcool), infecţii, tulburări autoimune, deficit de vitamine (de exemplu, tiamină, vitamina E) şi tulburări degenerative (moştenite sau sporadice).

Caracteristicile clinice ale ataxiei cerebeloase includ (1) mers ataxic, care are ca rezultat o lărgire a bazei, clătinare, căderi şi, dacă este severă, izolare în scaun cu rotile; (2) ataxie trunchială, care poate duce la incapacitatea pacienţilor de a sta nesprijiniţi de braţe; (3) dismetria, care se referă la o capacitate afectată de a efectua mişcări precise în timpul mişcărilor balistice din cauza unei estimări greşite a distanţei; (4) ataxia membrelor, care duce la dificultăţi cu sarcinile coordonate; (5) vertij cu greaţă şi vărsături rezultate din afectarea vestibulocerebelului; (6) tremor static şi cinetic, numit şi tremor de intenţie; (7)

disartrie cerebeloasă, denumită şi vorbire de scanare, care are ca rezultat vorbirea neclară şi, în cazurile severe, vorbirea neinteligibilă; (8) anomaliile mişcării oculare ale nistagmusului şi dismetriei oculare.

S-ar putea suspecta o formă moştenită de ataxie cerebeloasă. Mutaţiile în peste 450 de gene sunt asociate cu ataxie cerebeloasă, unele moştenite în mod dominant şi altele recesiv. Cel mai mare grup de ataxii moştenite dominant rezultă din repetările CAG care codifică glutamină în diferite gene ale bolii. Acestea includ ataxie spinocerebeloasă (SCA) tipurile 1, 2, 3, 6, 7 şi 17. Se crede că patogenia ataxiei poliglutaminice dominante este o mutaţie de creştere a funcţiei care provoacă un număr extins de repetări de glutamină în proteinele respective ale bolii. Deşi rolurile presupuse ale acestor proteine diferite sunt diverse, caracteristicile clinice ale SCA-urilor poliglutaminei sunt remarcabil de similare şi este dificil din punct de vedere clinic să distingem un tip de SCA de altul. Mecanismul prin care expansiunea poliglutaminei duce la ataxie rămâne necunoscut.

CAZUL 32

Cea mai frecventă formă de boală a neuronului motor la adulţi este scleroza laterală amiotrofică (ALS), în care deficitele mixte ale neuronului motor superior şi inferior se găsesc în muşchii membrelor şi bulbari. La 80% dintre pacienţi, simptomele iniţiale se datorează slăbiciunii muşchilor membrelor. Plângerile sunt adesea bilaterale, dar asimetrice. Implicarea muşchilor bulbari provoacă dificultăţi la înghiţire, mestecat, vorbire, respiraţie şi tuse. Examenul neurologic evidenţiază un amestec de semne ale neuronului motor superior şi inferior. De obicei nu există nicio implicare a muşchilor extraoculari sau a sfincterelor. Boala este progresivă şi în general fatală în decurs de 3-5 ani, decesul rezultând de obicei din infecţia pulmonară şi insuficienţa respiratorie.

În ALS, există o degenerare selectivă a neuronilor motori în cortexul motor primar şi coarnele anterolaterale ale măduvei spinării. Mulţi neuroni afectaţi prezintă boală citoscheletică cu acumulări de filamente intermediare în corpul celular şi axoni. Există doar un răspuns subtil al celulelor gliale şi puţine dovezi de inflamaţie.

Există mai multe teorii referitoare la patogenia moleculară a SLA. Glutamatul este cel mai abundent neurotransmiţător excitator din SNC şi funcţionează pentru a genera un potenţial excitator postsinaptic şi pentru a creşte concentraţia de Ca2+ intracelular liber în citosolul neuronului postsinaptic. Acest semnal de Ca2+ activează enzimele sensibile la calciu şi este rapid terminat prin îndepărtarea glutamatului din sinapsă şi prin mecanisme de sechestrare şi extrudare a calciului în celula postsinaptică. La 60% dintre pacienţii cu SLA sporadică, există o scădere mare a activităţii de transport al glutamatului în cortexul motor şi măduva spinării, dar nu şi în alte regiuni ale SNC. Acest lucru a fost asociat cu o pierdere a transportorului de aminoacid excitator 2 (EAAT2) a proteinei transportor de glutamat astrocitar, probabil ca rezultat al unui defect în îmbinarea ARN-ului său mesager. În feliile de măduvă spinării cultivate, inhibarea farmacologică a transportului de glutamat induce degenerarea neuronului motor.

Aproximativ 10% dintre cazurile de SLA sunt familiale, iar 20% din aceste cazuri familiale se datorează mutaţiilor missense ale genei citosolice superoxid dismutază de cupru-zinc (SOD1) de pe braţul lung al cromozomului 21. SOD1 catalizează formarea peroxidului de hidrogen din anionul superoxid. Peroxidul de hidrogen este apoi detoxificat de catalază sau glutation peroxidază pentru a forma apă. Nu toate mutaţiile reduc activitatea SOD1, iar tulburarea este de obicei moştenită ca o trăsătură autosomal dominantă, ceea ce sugerează că SLA familială rezultă dintr-o creştere a funcţiei, mai degrabă decât o pierdere a funcţiei, a produsului genei SOD1. O ipoteză sugerează că enzima mutantă are o specificitate de substrat modificată care catalizează reducerea peroxidului de hidrogen pentru a produce radicali hidroxil şi folosind peroxinitrit pentru a produce nitrarea reziduurilor de tirozină din proteine.

Un rol pentru disfuncţia neurofilamentului în SLA este susţinut de constatarea că incluziunile neurofilamentoase în corpurile celulare şi axonii proximali sunt o caracteristică timpurie a patologiei ALS. În plus, mutaţii în subunitatea neurofilamentului lanţului greu (NF-H) au fost detectate la unii pacienţi cu SLA sporadică, sugerând că variantele NF-H pot fi un factor de risc pentru SLA.

Descoperirea interesantă a proteinei numită proteină 43 de legare a ADN-ului de răspuns transactiv (TDP 43) poate oferi noi indicii cu privire la etiologia acestei tulburări. Această proteină recent descoperită este componenta majoră a incluziunilor ubiquitinate, tau-negative, care sunt semnul patologic al SLA sporadice şi familiale şi al demenţei frontotemporale (FTD). De asemenea, se găseşte în unele cazuri de boala Alzheimer şi boala Parkinson. Mutaţiile acestei gene, localizate pe cromozomul 1, se segregează împreună cu boala în formele familiale de SLA şi FTD şi nu se găsesc în SOD1 familială ALS. FTD şi ALS se suprapun în aproximativ 15-25% din cazuri, iar aceste tulburări încep să fie denumite „proteinopatii TDP-43". Au fost identificate mai multe alte gene şi regiuni genice care cauzează atât FTD, cât şi ALS, inclusiv TARDBP pe cromozomul 1p36.2, MAPT pe cromozomul 7q21 şi DCTN1 pe cromozomul 2p13.

Cauza genetică majoră a SLA şi/sau FTD a fost recent descoperită. Două grupuri independente au identificat repetări hexanucleotidice într-un intron al C9ORF72 pe cromozomul 9 în 34% din cazurile familiale de SLA, 6% din cazurile sporadice de SLA, 26% din cazurile familiale de FTD şi 5% din cazurile sporadice de FTD. Proteina are o funcţie necunoscută. Aceste mutaţii induc probabil o mutaţie de câştig de funcţie similară cu alte tulburări de expansiune repetă necodificatoare. Această descoperire a unei alte tulburări cauzate de repetarea nucleotidelor oferă o raţiune suplimentară pentru dezvoltarea unuia sau a mai multor medicamente noi axate pe scăderea expresiei acestor repetări toxice.

CAZUL 33

Acest pacient are parkinsonism. Tremorul în repaus (care se îmbunătăţeşte odată cu activitatea), rigiditatea „cog-wheeling" şi dificultatea de mers (în special la iniţierea mersului şi schimbarea direcţiei) sunt toate caracteristice parkinsonismului. Deşi există multe cauze ale parkinsonismului, inclusiv toxine, traumatisme craniene, medicamente,

encefalită şi alte boli degenerative, cea mai frecventă cauză este boala Parkinson, o tulburare neurologică degenerativă idiopatică.

Boala Parkinson rezultă din degenerarea selectivă a neuronilor care conţin monoamine din ganglionii bazali şi trunchiul cerebral, în special neuronii dopaminergici pigmentaţi ai substanţei negre. Această regiune este implicată în reglarea mişcării, în special iniţierea şi oprirea acţiunilor. În plus faţă de degenerarea neuronilor dopaminergici, neuronii împrăştiaţi în altă parte conţin corpuri de incluziune citoplasmatică eozinofilă numiţi corpi Lewy.

Prin studiile asupra cazurilor familiale de boala Parkinson si a cazurilor de parkinsonism produse de toxine, au fost descoperite unele dintre procesele moleculare implicate. O cauză a parkinsonismului este 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), o neurotoxină contaminată odată în drogurile opioide ilicite. Provoacă parkinsonism prin metabolizarea în N-metil-4-fenilpiridiniu (MPP+), care este preluat prin locurile de captare a dopaminei de la terminalele nervoase dopaminei şi concentrat în mitocondrii. Acest lucru duce la tulburarea funcţiei mitocondriale şi în cele din urmă la moartea celulelor.

În cazurile familiale de boală Parkinson, au fost identificate mai multe mutaţii care implică gene care codifică mai multe proteine: parkin, alfa-sinucleină, DJ-1, ubiquitin şi kinaza indusă de PTEN. Mutaţiile enzimei glucocerebrozidazei (GCase) reprezintă 3% din cazurile sporadice de boală Parkinson şi 25% din cazurile de boală Parkinson cu debut juvenil. Această enzimă este implicată în procesarea lizozomală. Activitatea enzimei este redusă cu 58% în substanţa neagră a pacienţilor cu boală Parkinson familială heterozigotă (este redusă cu 33% în substanţa neagră la cei cu boală sporadică [negenetică]). Inhibarea acestei enzime duce la o acumulare de a-sinucleină, care, la rândul său, duce la inhibarea în continuare a enzimei. Aceste mutaţii sunt studiate pentru a găsi indicii despre mecanismele moleculare implicate în patogeneza bolii Parkinson.

CAZUL 34

Cel mai probabil diagnostic la acest pacient este miastenia gravis, o boală caracterizată prin oboseală fluctuantă şi slăbiciune a muşchilor cu unităţi motorii mici, în special a muşchilor oculari. Miastenia gravis este o tulburare autoimună care are ca rezultat o simplificare a regiunii postsinaptice a plăcii terminale neuromusculare.

Pacienţii cu această boală au infiltraţie limfocitară la nivelul plăcii terminale plus depunere de anticorpi şi complement de-a lungul membranei postsinaptice. Anticorpii circulanţi împotriva receptorului sunt prezenţi la 90% dintre pacienţi, blocând legarea şi activarea acetilcolinei. Anticorpii pot lega moleculele receptorului, ducând la internalizarea şi degradarea receptorului. Ele activează, de asemenea, distrugerea mediată de complement a regiunii postsinaptice, ducând la simplificarea plăcii de capăt.

Mulţi pacienţi cărora le lipsesc anticorpii la receptorul de acetilcolină au în schimb autoanticorpi împotriva receptorului tirozin kinazei specifice muşchilor, care este un mediator important al grupării receptorului de acetilcolină la placa de capăt. Aceşti

anticorpi inhibă gruparea receptorilor în culturile de celule musculare. Astfel, pacienţii cu miastenia gravis au o capacitate afectată de a răspunde la acetilcolina eliberată de membrana presinaptică.

Numiţi pacienţi cu dublu seronegativ, unii pacienţi cu miastenia gravis nu au anticorpi nici pentru anticorpii receptorilor de acetilcolină, nici pentru MuSK. Recent, un nou anticorp a fost găsit la 50% dintre aceşti pacienţi. Anticorpii la proteina 4 legată de lipoproteine (LRP4), care este receptorul de legare a agrinei al complexului MuSK, perturbă gruparea receptorilor de acetilcolină indus de agrină, provocând simptomele bolii. Prezentarea clinică a acestor pacienţi este similară cu cea a pacienţilor cu miastenie gravis a receptorilor de acetilcolină fără timom.

Muşchii cu unităţi motorii mici sunt muşchii cei mai afectaţi în miastenia gravis. Muşchii oculari sunt cel mai frecvent afectaţi; Muşchii orofaringieni, flexorii şi extensorii gâtului şi ai membrelor proximale şi muşchii erectori ai coloanei vertebrale sunt următorii cei mai frecvent implicaţi. În cazurile severe şi fără tratament, boala poate progresa pentru a implica toţi muşchii, inclusiv diafragma şi muşchii intercostali, rezultând insuficienţă respiratorie.

În mod normal, numărul de cuante de acetilcolină eliberat de terminalul nervos scade cu stimuli repetitivi. De obicei, nu există consecinţe clinice ale acestei scăderi, deoarece un număr suficient de canale receptorilor de acetilcolină sunt deschise în ciuda cantităţii reduse de neurotransmiţători. În miastenia gravis, totuşi, există o deficienţă a numărului de receptori de acetilcolină. Prin urmare, pe măsură ce numărul de quante eliberate scade, are loc o scădere declină a neurotransmisiei la joncţiunea neuromusculară. Acest lucru se manifestă clinic ca oboseală musculară cu activitate susţinută sau repetată.

Miastenia gravis este asociată atât cu antecedentele familiale de boli autoimune, cât şi cu prezenţa unor boli autoimune coexistente. Hipertiroidismul, artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi polimiozita sunt toate observate cu o frecvenţă crescută la aceşti pacienţi. Aceşti pacienţi au şi o incidenţă mare a bolii timice; majoritatea demonstrează hiperplazie timică, iar 10-15% au timoame.

Există două strategii de bază pentru tratarea acestei boli: scăderea distrugerii mediate imun a receptorilor de acetilcolină şi creşterea cantităţii de acetilcolină disponibilă la joncţiunea neuromusculară. După cum s-a menţionat anterior, mulţi pacienţi cu miastenia gravis prezintă o boală a glandei timus. Se crede că timusul joacă un rol în patogeneza miasteniei gravis prin furnizarea de celule T helper sensibilizate la receptorii nicotinici timici. Îndepărtarea timusului pacienţilor cu miastenie generalizată poate îmbunătăţi simptomele şi chiar poate induce remisiunea. Plasmafereza, corticosteroizii şi medicamentele imunosupresoare pot fi toate utilizate pentru a reduce nivelurile de anticorpi la receptorii de acetilcolină, suprimând astfel boala. Creşterea cantităţii de acetilcolină disponibilă la joncţiunea neuromusculară se realizează prin utilizarea inhibitorilor de colinesterază. Colinesteraza este responsabilă pentru descompunerea acetilcolinei la joncţiunea neuromusculară. Prin inhibarea defalcării acetilcolinei, inhibitorii de colinesterază pot

compensa scăderea normală a neurotransmiţătorului eliberat în timpul stimulării repetate şi, astfel, pot scădea simptomele.

CAZUL 35

Constatarea patologică caracteristică în boala Alzheimer (AD) este prezenţa plăcilor nevrite, formate dintr-un nucleu dens de amiloid înconjurat de nevrita distrofică, astrocite reactive şi microglia. Există, de asemenea, încurcături neurofibrilare, pierderi sinaptice şi pierderi neuronale. Interesant este că severitatea bolii nu se corelează cu numărul plăcii.

În tulburările neurologice, localizarea leziunii prezice ce funcţie va fi afectată. În AD, plăcile nevrite sunt cele mai proeminente în hipocamp, cortexul entorinal, cortexul de asociere şi procreierul bazal. Acestea sunt zone implicate în memorie şi funcţii corticale de ordin superior, cum ar fi judecata şi înţelegerea. Acest lucru explică de ce pierderea memoriei, judecata slabă şi negare sunt simptome prezente atât de frecvente. În schimb, cortexurile motorii şi senzoriale nu sunt afectate în mod proeminent şi, astfel, o pierdere a funcţiei motorii şi senzoriale nu apare decât mult mai târziu în cursul bolii.

Proteina majoră din plăcile nevrite este beta-peptida amiloid. Aceasta este o proteină derivată din proteina precursor beta-amiloid (APP), care este codificată de o genă de pe cromozomul 21. Producţia crescută de APP are ca rezultat creşterea beta-peptidei amiloid, despre care se ştie că este toxică pentru neuronii cultivaţi. Persoanele care produc APP în exces, cum ar fi persoanele cu trisomie 21 sau cele cu mutaţii moştenite ale genei APP, dezvoltă AD cu debut precoce.

În prezent, nu există niciun rol pentru testarea genetică în AD. Doar aproximativ 10% din cazurile de AD sunt familiale şi, în aceste cazuri, au fost identificate mai multe mutaţii diferite. De asemenea, a fost recunoscut că persoanele cu subtipul 4 de apolipoproteină E prezintă un risc crescut de a dezvolta AD. Cu toate acestea, 15% din populaţie poartă acest subtip şi majoritatea cazurilor de AD se dezvoltă la persoanele care nu poartă acest subtip. Chiar şi printre purtători, mulţi nu dezvoltă niciodată AD. Prin urmare, testarea acestuia nu este recomandată.

CAZUL 36

Crizele tonico-clonice generalizate se caracterizează printr-o pierdere bruscă a conştienţei urmată rapid de contracţii tonice ale muşchilor, determinând extinderea membrelor şi arcuirea spatelui. Această fază durează aproximativ 10-30 de secunde şi este urmată de o fază clonică de smucire a membrelor. Convulsii cresc în frecvenţă, ajungând la vârf după 15-30 de secunde, iar apoi încetineşte treptat în alte 15-30 de secunde. Pacientul poate rămâne inconştient câteva minute după criză. Criza este în general urmată de o perioadă de confuzie care durează de la minute la ore.

Crizele recurente sunt în multe cazuri idiopatice, în special la copii. Convulsiile pot fi, de asemenea, cauzate de leziuni cerebrale cauzate de traume, accident vascular cerebral, leziuni în masă sau infecţii. În cele din urmă, trebuie luate în considerare cauzele

metabolice, cum ar fi hipoglicemia, anomaliile electrolitice şi sevrajul de alcool. Cauza convulsiilor acestui pacient este necunoscută din cauza lipsei unui istoric disponibil. Cu toate acestea, deoarece are constatări neurologice focale, cu mişcare scăzută pe partea stângă, trebuie să suspectăm o leziune cerebrală subiacentă în emisfera cerebrală dreaptă.

Crizele apar atunci când neuronii sunt activaţi sincron. Tipul de convulsii depinde de localizarea activităţii anormale şi de modelul de răspândire la diferite părţi ale creierului. Formarea unui focar de convulsii în creier poate rezulta dintr-o întrerupere a circuitelor inhibitorii normale. Această întrerupere poate apărea din cauza modificărilor canalelor ionice sau din cauza leziunilor neuronilor inhibitori şi a sinapselor. Alternativ, un focar de convulsii poate fi format atunci când grupurile de neuroni devin sincronizate prin reorganizarea reţelelor neuronale în urma unei leziuni cerebrale. După formarea unui focar de convulsii, scurgerile locale se pot răspândi. Această răspândire are loc printr-o combinaţie de mecanisme. După depolarizarea sincronă a neuronilor anormal de excitabili - cunoscută sub numele de depolarizare paroxistică - se acumulează potasiu extracelular, depolarizând neuronii din apropiere. Frecvenţa crescută de depolarizare duce apoi la un aflux crescut de calciu în terminalele nervoase. Acest lucru creşte eliberarea neurotransmiţătorului la sinapsele excitatorii printr-un proces cunoscut sub numele de potenţare posttetanică, prin care neurotransmisia sinaptică excitatoare, în mod normal repaus, dependentă de voltaj, A-metil-D-aspartat (NMDA) este crescută şi neurotransmisia sinaptică inhibitorie este scăzută. Efectul net al acestor modificări este recrutarea neuronilor vecini într-o descărcare sincronă, provocând o criză.

CAZUL 37

Diagnosticul la acest pacient este AVC, caracterizat prin debutul brusc al deficitelor neurologice focale care persistă cel puţin 24 de ore din cauza unei anomalii a circulaţiei cerebrale. Simptomele şi semnele focale care rezultă din accidentul vascular cerebral se corelează cu zona creierului furnizată de vasul de sânge afectat. În acest caz, pacientul are slăbiciune şi pierdere senzorială pe partea dreaptă. Aceste simptome sugerează implicarea arterei cerebrale medii stângi sau cel puţin a teritoriului vascular asociat acesteia. Teritoriul vascular furnizat de artera cerebrală medie include cortexul frontal lateral, parietal, occipital lateral şi cortexul temporal anterior şi superior şi substanţa albă adiacentă, precum şi capsula caudata, putamen şi internă.

Factorii de risc pentru accident vascular cerebral includ vârsta, sexul masculin, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul, fumatul, consumul intens de alcool şi utilizarea contraceptivelor orale.

Accidentul vascular cerebral este de origine ischemică sau hemoragică. Accidentul vascular cerebral ischemic poate rezulta din ocluzia trombotică sau embolică a vasului. Accidentul vascular cerebral hemoragic poate rezulta din hemoragie intraparenchimatoasă, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie subdurală, hemoragie epidurală sau hemoragie în cadrul unui infarct ischemic. Având în vedere rezultatul scanării CT, este probabil ca acest bărbat să fi suferit un accident vascular cerebral ischemic, mai degrabă decât hemoragic. Accidentele

vasculare cerebrale hemoragice şi ischemice pot fi dificil de diferenţiat din motive clinice, dar primele produc adesea un model mai puţin previzibil de deficite neurologice. Acest lucru se datorează faptului că deficitele neurologice în accidentul vascular cerebral hemoragic depind atât de localizarea sângerării, cât şi de factorii care afectează funcţionarea creierului la distanţă de hemoragie, inclusiv creşterea presiunii intracraniene, edem, comprimarea ţesutului cerebral vecin şi ruperea sângelui în ventriculi sau spaţiul subarahnoidian.

Cea mai probabilă cauză de bază a accidentului vascular cerebral la acest pacient este ateroscleroza. Ateroscleroza apare din leziunea celulelor endoteliale vasculare, adesea cauzată de hipertensiune arterială cronică sau hipercolesterolemie, ambele prezente la acest bărbat. Leziunile endoteliale stimulează ataşarea monocitelor şi limfocitelor circulante care migrează în peretele vasului şi stimulează proliferarea celulelor musculare netede şi a fibroblastelor. Acest lucru duce la formarea plăcii. Endoteliul deteriorat serveşte şi ca nidus de agregare a trombocitelor care stimulează şi mai mult proliferarea muşchilor netezi şi a fibroblastelor. Plăcile formate pot mări şi oclude vasul, ducând la accident vascular cerebral trombotic, sau se pot rupe, eliberând embolii şi provocând accident vascular cerebral embolic.

CAZUL 38

Leziunile descrise sunt caracteristice psoriazisului vulgar. Psoriazisul este atât o tulburare genetică, cât şi o tulburare de mediu. O origine genetică este susţinută de mai multe linii de dovezi. Există o rată mare de concordanţă pentru psoriazis la gemenii monozigoţi şi o incidenţă crescută a psoriazisului la rudele persoanelor afectate. În plus, la pacienţii cu psoriazis se observă supraexprimarea produşilor genetici ai alelelor de clasa I ale complexului major de histocompatibilitate (MHC). Cu toate acestea, este puţin probabil ca psoriazisul să fie de natură complet genetică. Persoanele cu predispoziţie genetică la această tulburare par să necesite factori declanşatori de mediu, cel puţin în unele cazuri, cum ar fi traume, vreme rece, infecţii, stres şi medicamente.

În psoriazis, se produce o scurtare a duratei obişnuite a ciclului celular al keratinocitelor şi o dublare a populaţiei de celule proliferative. Această epidermatopoieză excesivă are ca rezultat îngroşarea pielii şi formarea plăcii. Pe lângă îngroşarea pielii, trunchierea ciclului celular duce la o acumulare de celule în stratul cornificat cu nuclee reţinute. Acest model este cunoscut sub numele de parakeratoză şi are ca rezultat migrarea neutrofilelor în stratul cornificat. Împreună, acestea formează scara argintie caracteristică psoriazisului. În cele din urmă, psoriazisul induce proliferarea celulelor endoteliale, ducând la dilatarea pronunţată, tortuozitatea şi permeabilitatea crescută a capilarelor din dermul superficial şi provocând eritem.

Un număr mare de anomalii imunologice care implică atât imunitatea înnăscută, cât şi cea adaptativă au fost documentate în pielea psoriazică. Se crede că stimulii antigenici activează răspunsul imun înnăscut, conducând la producerea de citokine, cum ar fi interferon, TNF, IL-23 şi IL-12, de către macrofage, celule dendritice şi neutrofile. Acest lucru duce la

atracţia, activarea şi diferenţierea celulelor T. Aceste celule T, cel mai important celulele TH1 şi TH17, produc citokine care duc la hiperplazie epidermică, recrutarea celulelor inflamatorii şi, în cele din urmă, o buclă de feedback pozitiv care perpetuează procesul patologic.

CAZUL 39

Leziunile descrise sunt caracteristice „papulelor purpurie poligonale pruriginoase" ale lichenului plan. Deşi factorii declanşatori ai lichenului plan sunt adesea neclare, au fost implicate mai multe medicamente. Agenţii antimalarice (de exemplu, clorochina) şi aurul terapeutic sunt medicamentele cel mai strâns legate de acest fenomen. Se crede că aceşti agenţi şi alţi factori declanşatori necunoscuţi au ca rezultat o reacţie autoimună mediată de celule care duce la deteriorarea keratinocitelor bazale ale epidermei.

După cum sa menţionat, declanşatorii care duc la formarea lichenului plan sunt adesea idiopatice. Cu toate acestea, se pare că o anumită formă de stimulare antigenică duce la infiltrarea şi activarea limfocitelor T CD4. Aceste celule CD4 stimulate elaborează citokine, ducând la recrutarea de limfocite T citotoxice. Citotoxicitatea mediată de celule, citokinele, interferonul-y şi TNF se combină pentru a leza keratinocitele şi contribuie la vacuolizarea şi necroza celulelor. Keratinocitele lezate, enucleate se unesc pentru a forma corpi coloizi. Melanocitele sunt distruse ca „trecători nevinovaţi", iar melanina este fagocitată de

macrofage.

Aspectul papulelor de lichen plan este o reflectare directă a caracteristicilor histopatologice subiacente. Gama densă de limfocite din dermul superficial dă aspectul ridicat, cu vârful plat al papulei. Dunuri albicioase minuscule, cunoscute sub numele de striuri Wickham, rezultă din inflamaţia cronică şi hiperkeratoza stratului cornificat al epidermei. Nuanţa violetă a leziunilor este cauzată de fagocitoza macrofagei a melaninei eliberate pentru a forma melanocite. Deşi melanina este maro-neagră, melanofagii sunt încorporaţi într-o matrice coloidă. Acest lucru determină o împrăştiere extinsă a luminii printr-un efect cunoscut sub numele de efectul Tyndall, rezultând o interpretare a leziunii ca fiind întunecată sau violacee de către ochiul uman.

CAZUL 40

Leziunile descrise sunt caracteristice eritemului multiform. Lipsa implicarii mucoasei sugereaza eritem multiform minor.

Eritemul multiform este similar cu lichenul plan prin faptul că ambele sunt dermatitide de interfaţă şi ambele sunt cauzate de un agent incitator care are ca rezultat migrarea limfocitelor către epidermă şi dermul papilar. Celulele T citotoxice se combină apoi cu citokine elaborate, interferon-y şi TNF pentru a ucide keratinocitele, ducând la enucleare, vacuolizare şi coalescenţă pentru a forma corpi coloizi.

Spre deosebire de lichenul plan, cu infiltratul inflamator dermic dens, infiltratul dermic al limfocitelor din eritemul multiform este rar. Astfel, keratinocitele vacuolate larg distribuite în stratul bazal epidermic sunt mai vizibile.

Multe cazuri de eritem multiform minor sunt declanşate de virusul herpes simplex (HSV), aşa cum s-a observat la acest pacient. Dovezile care susţin această asociere derivă atât din datele clinice, cât şi din cele moleculare. Din punct de vedere clinic, a fost documentat de mult timp că eritemul multiform este adesea precedat de infecţia cu herpes simplex. În plus, agenţii antiherpetici precum aciclovirul pot suprima dezvoltarea eritemului multiform la unii indivizi. Studiile moleculare au confirmat prezenţa ADN-ului herpes simplex în piele din leziunile de eritem multiform. ADN-ul HSV este prezent, de asemenea, în limfocitele din sângele periferic şi în pielea leziunii după rezolvarea erupţiei cutanate, dar nu se găseşte în pielea nelezională. Alte cauze cunoscute includ infecţia cu Mycoplasma, dermatita de contact, medicamentele şi radiaţiile.

Leziunile asemănătoare ţintei observate în eritemul multiform reflectă diferenţele zonale în răspunsul inflamator şi efectele sale dăunătoare. La periferia leziunii, inflamaţia şi vacuolizarea sunt rare, rezultând halou eritematos. Ochiul de taur întunecat din centru, pe de altă parte, este o zonă de vacuolizare epidermică densă şi necroză.

CAZUL 41

Termenul „bulos" reflectă veziculele (sau bullae) care sunt caracteristice acestei afecţiuni. Termenul „pemfigoid" reflectă similitudinea clinică a pemfigoidului bulos cu pemfigusul vulgar, o altă boală a pielii cu vezicule mai gravă, caracterizată prin veziculare intraepidermică, mai degrabă decât subepidermică.

Microscopic, leziunile pemfigoidului buloase prezintă o despicatură subepidermică care conţine limfocite, eozinofile, neutrofile şi material eozinofil, reprezentând macromolecule extravazate precum fibrina. Un infiltrat inflamator de eozinofile, neutrofile şi limfocite este, de asemenea, prezent în dermul de sub despicatură.

Microscopia cu imunofluorescenţă directă demonstrează legarea IgG şi C3 într-o distribuţie liniară de-a lungul joncţiunii epidermo-dermice. Aceşti autoanticorpi sunt legaţi de o proteină de 230 kDa din lamina lucidă, cunoscută sub numele de antigen pemfigoid bulos. Acest antigen a fost localizat în complexul hemidesmosomal al celulei bazale epidermice. Rolul ei nu a fost stabilit.

Se crede că formarea veziculelor începe cu legarea IgG la antigenul pemfigoid bulos, activând cascada complementului. Fragmentele de complement induc apoi degranularea mastocitelor şi atrag neutrofilele şi eozinofilele. Granulocitele şi mastocitele eliberează mai multe enzime, rezultând digestia enzimatică a joncţiunii epidermo-dermice şi separarea straturilor. De asemenea, este posibil ca antigenul pemfigoid bulos să joace un rol structural vital care este compromis atunci când autoanticorpii se leagă, ducând la scindarea joncţiunii epidermo-dermice.

CAZUL 42

Purpura palpabilă la nivelul extremităţilor inferioare distale sau alte zone dependente – recurentă pe o perioadă de câteva luni – şi studiul histologic care dezvăluie necroza fibrinoidă sunt cel mai în concordanţă cu vasculita leucocitoclastică. Precipitanţii obişnuiţi includ infecţiile şi medicamentele. Infecţiile bacteriene, micobacteriene şi virale pot declanşa vasculită leucocitoclastică; Streptococul şi Staphylococcus sunt cei mai frecventi precipitanţi infecţioşi. S pneumoniae este cea mai frecventă cauză a pneumoniei la această grupă de vârstă şi ar fi putut fi precipitantul la acest bărbat. Hepatita C este, de asemenea, asociată cu vasculita leucocitoclastică. Multe medicamente au fost asociate cu această tulburare, inclusiv antibiotice, tiazide şi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Dintre antibiotice, penicilinele, cum ar fi amoxicilina dată acestui bărbat, sunt cei mai frecventi infractori.

Factorii declanşatori precum antigenele microbiene sau medicamentele declanşează formarea de complexe imune, constând din anticorpi legaţi de antigenul exogen. Din motive încă neclare, aceste complexe sunt depuse preferenţial în vasele mici cutanate (venile). După ce sunt prinse în ţesutul venulelor, complexele imune activează cascada complementului şi are loc producerea localizată de fragmente chemotactice şi molecule vasoactive. Acest lucru atrage neutrofilele, care eliberează enzime, ducând la distrugerea complexelor imune, neutrofilelor şi a vaselor. În cele din urmă, eritrocitele şi fibrina sunt capabile să emane prin peretele vasului şi să intre în dermul înconjurător, rezultând în descoperirea clasică a purpurei palpabile.

Leziunile de vasculită leucocitoclastică sunt înălţate şi papulare deoarece pielea lezională este alterată şi extinsă de un infiltrat vasocentric intens care conţine numeroase neutrofile. Leziunile sunt purpurice sau eritematoase din cauza globulelor roşii extravazate care se acumulează în derm.

Vasculita leucocitoclastică poate implica, de asemenea, vase mici din alte părţi ale corpului, inclusiv capsulele articulare, ţesuturile moi, rinichii, ficatul şi tractul gastro-intestinal. Cele mai frecvente simptome sistemice sunt artralgiile, mialgiile şi durerile abdominale. Ar fi important să se întrebe despre aceste simptome şi să se comande teste de laborator pentru a evalua afectarea hepatică sau renală.

CAZUL 43

Este posibil ca diagnosticul să fie dermatita Rhus („iedera otrăvitoare”, „stejar otrăvitor” şi „sumac otrăvitor”), o formă de dermatită alergică de contact. Istoria drumeţiilor într-o zonă dens împădurită cu 2 zile înainte de apariţia erupţiei cutanate este un indiciu util. Cu toate acestea, constatarea la examinarea fizică a veziculelor dispuse în linii drepte ajută la stabilirea diagnosticului. Liniile drepte şi unghiurile sugerează o cauză exogenă pentru o erupţie cutanată. În acest caz, frunzele de iederă otrăvitoare au trasat o linie peste piele în timp ce pacienta a trecut prin perie şi a dezvoltat o dermatită alergică de contact în modelul expunerii la uleiul său lipicios şi de lungă durată (cunoscut sub numele de urushiol).

O concepţie greşită comună cu privire la dermatita Rhus este că lichidul veziculelor din veziculele sparte (sau chiar atingerea zonei cu vezicule) determină răspândirea erupţiei. De fapt, odată ce erupţia s-a dezvoltat, alergenul urushiol a fost legat ireversibil de alte proteine sau a fost atât de degradat încât nu poate fi transferat în alte locuri. În acest caz, pacientul a dezvoltat vezicule mari sau bule ca răspuns la contactant la locurile originale de contact, picioarele. Aceasta înseamnă că a avut o reacţie severă la alergen. Inflamaţia intensă ca aceasta poate duce la fenomenul de autosensibilizare, care în acest caz explică dezvoltarea unor plăci eritematoase prost definite cu papule şi vezicule mici în plăcile observate pe braţele şi trunchiul acestui pacient. Alternativ, contactul accidental cu hainele contaminate sau alte suprafeţe (de exemplu, blana unui animal de companie) poate induce noi zone de dermatită. Alergenul Rhus este extrem de stabil şi poate persista pe hainele nespălate şi rămâne capabil de a induce dermatită alergică de contact până la 1 an.

Dacă expunerea la alergen este tranzitorie, prima expunere la un antigen Rhus adesea nu are ca rezultat o reacţie la locul de expunere. Cu toate acestea, un contingent de celule T de memorie „înarmate şi gata" controlează acum pielea, aşteaptă ca alergenul să reapară şi se spune că individul este sensibilizat. Când persoana este expusă din nou la antigenul urushiol, începe faza de elicitare. Celulele Langerhans procesează antigenul şi migrează către ganglionii limfatici, dar prezentarea şi proliferarea celulelor T au loc şi la locul de contact cu alergenul. Celulele T nespecifice din vecinătate sunt recrutate şi stimulate de citokinele inflamatorii eliberate de celulele T specific reactive şi apare o buclă de amplificare, care se întâmplă în dermatită recunoscută clinic. Această serie complexă de evenimente necesită timp pentru a se dezvolta, ducând la o întârziere de 24 până la 48 de ore între reexpunere şi erupţia cutanată.

CAZUL 44

Diagnosticul probabil este eritem nodos (EN), având în vedere nodulii sensibili, prost definiţi. Picioarele inferioare anterioare sunt cele mai frecvente locaţii pentru dezvoltarea unor astfel de leziuni (asemănătoare nodurilor). Acest pacient are probabil faringita streptococica subclinica. Faptul că pacienta însăşi avea simptome de faringită, care au fost ameliorate cu antibiotice, este de ajutor. Cu toate acestea, pentru că cursul cu antibiotice a fost mult mai scurt decât era necesar (2 zile faţă de 10 standard), ea trebuie suspectată că are o infecţie parţial tratată (subclinic). Până când infecţia este tratată în mod adecvat, pacientul va continua să manifeste EN ca un răspuns de hipersensibilitate. Odată ce infecţia a fost eradicată, leziunile cutanate ar trebui să dispară în câteva săptămâni. NE persistentă, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat al faringitei, ar trebui să determine o căutare amănunţită a unei cauze alternative.

Cauzele comune ale EN, pe lângă faringita streptococică, includ multe medicamente diferite (inclusiv medicamente sulfa), contraceptive orale care conţin estrogen, sarcină şi boli inflamatorii intestinale. Există numeroase alte cauze posibile.

Se crede că eritemul nodos reprezintă o reacţie de hipersensibilitate sistemică, de tip întârziat, care se localizează la nivelul subcutanei din motive necunoscute.

În eritemul nodos, răspunsul inflamator constă din limfocite, histiocite, neutrofile şi eozinofile împrăştiate în tot compartimentul septal al subcutanei cu histiocite multinucleate frecvente. Septurile sunt îngroşate şi pot deveni fibrotice, în funcţie de densitatea infiltratului şi de durata reacţiei. Chiar dacă infiltratul este limitat în mare parte la septurile subcutanate, există de obicei un element de necroză adipoasă la marginile lobulilor subcutanaţi în eritemul nodos. Microscopic, dovada necrozei adipoase poate fi observată sub forma unui infiltrat de macrofage „spumate" (încărcate cu lipide) la periferia lobulilor subcutanaţi sau sub formă de mici crăpături stelate în cadrul macrofagelor multinucleate, indicând un element de necroză grăsime lipomembranoasă.

CAZUL 45

Diagnosticul probabil este sarcoidoza. Deoarece sarcoidoza este un diagnostic de excludere, este justificată o analiză amănunţită pentru cauze specifice. O biopsie cutanată ar trebui să demonstreze modificări tipice sarcoidozei (granulomate non-caseating), cu pete histochimice negative pentru organismele micobacteriene şi fungice. În plus, o cultură de ţesut a pielii afectate ar trebui să fie negativă. O peliculă cu raze X toracice este utilă pentru a exclude tuberculoza şi pentru a căuta adenopatia hilară. Filmele osoase pot demonstra, de asemenea, constatări caracteristice.

Acest pacient are papule sarcoidale în jurul marginilor nărilor, o constatare cunoscută sub numele de lupus pernio sau sarcoidoză de margine nazală. Această constatare indică faptul că pacientul prezintă un risc ridicat de implicare semnificativă a arborelui traheobronşic sau a parenchimului pulmonar. Plângerea tusei cronice ar trebui să sugereze, de asemenea, implicarea plămânilor. Indiferent de simptome şi de prezentarea dermatologică, posibilitatea de afectare pulmonară trebuie întotdeauna investigată în toate cazurile de sarcoidoză deoarece este destul de frecventă şi uneori asimptomatică.

Sarcoidoza este o dermatită nodulară cu granuloame histiocitare situate în derm. Există puţine limfocite prezente în şi în jurul granuloamelor. Histiocitele multinucleate sunt frecvent prezente.

Sarcoidoza este văzută clinic ca o creştere (papulă, placă sau nodul) cauzată de expansiunea dermului de către infiltrat. Nu există scuamă care acoperă leziunile deoarece epiderma nu este afectată.

CAZUL 46

Contrar percepţiei populare, acneea nu este cauzată de murdăria care înfundă porii. De fapt, „punctele negre" (comedoane deschise) sunt negre din cauza oxidării resturilor keratinacee din foliculii dilataţi, nu din cauza „murdăriei". Cu toate acestea, unele substanţe exogene, cum ar fi cosmeticele uleioase sau produsele de îngrijire a părului pe bază de vaselină, pot favoriza formarea de comedon şi, astfel, pot exacerba acneea. Curăţarea nu afectează niciunul dintre cei patru paşi esenţiali pentru dezvoltarea acneei, deoarece toţi paşii au loc în interiorul foliculilor. Curăţarea îndepărtează doar resturile de suprafaţă şi uleiul. Pacientul trebuie sfătuit să folosească un săpun delicat sau un produs de curăţare fără

săpun, conceput pentru faţă şi să evite frecarea pielii cu cârpe aspre, prosoape sau tampoane de frecat, ceea ce nu este util în ameliorarea acneei şi poate provoca iritaţii secundare, făcând tratamentele topice mai puţin tolerabile. De asemenea, trebuie sfătuită să folosească produse cosmetice negrase, de obicei cele etichetate ca „noncomedogenice", precum şi produse de îngrijire a părului fără vaselină.

Keratinocitele nu reuşesc să se desprindă din foliculi aşa cum ar trebui. Ca urmare, foliculul devine obturat (un comedo). Acumularea de sebum în spatele dopului extinde foliculul. Creşterea excesivă de Propionibacterium acnes în folicul descompune sebumul. Factorii bacterieni şi produsele de descompunere a sebumului atrag neutrofilele în folicul, formând astfel o pustulă. Ruptura foliculară induce un răspuns inflamator intens la nivelul dermului văzut clinic ca o papule sau pustulă inflamatorie. Cicatrizarea poate fi rezultatul final.

Obturarea foliculară poate fi corectată cu retinoizi (analogi ai vitaminei A) fie local, fie, dacă afecţiunea este suficient de gravă, pe cale orală. Retinoizii promovează descuamarea corectă a keratinocitelor. Bacteriile sunt controlate cu antibiotice topice sau orale. Unii agenţi antibiotici topici obişnuiţi includ peroxidul de benzoil şi clindamicină. Antibioticele orale precum eritromicina sau tetraciclina sunt frecvent utilizate în plus faţă de antibioticele topice. Aceşti agenţi nu sunt doar antibacterieni, ci se ştie că au proprietăţi antiinflamatorii independente de acţiunea lor antibacteriană. În sfârşit, producţia de sebum poate fi scăzută prin utilizarea retinoizilor, din nou local sau oral, deşi terapia orală este mult mai eficientă în acest scop, sau cu medicamente antiandrogenice precum spironolactona şi contraceptivele orale.

CAZUL 47

Urticaria afectează aproximativ 15-25% din populaţie, inclusiv persoane de toate vârstele. La unii pacienţi, poate fi identificată o cauză specifică, cum ar fi lumina soarelui, apa, medicamentele, presiunea, vibraţiile, căldura, frigul, exerciţiile fizice sau stresul emoţional. La alţi pacienţi, nu poate fi identificat niciun declanşator specific. Urticaria acestui pacient este probabil indusă de efort.

Urticaria este rezultatul degranulării mastocitelor care are ca rezultat eliberarea histaminei şi a altor citokine proinflamatorii, cum ar fi prostaglandine, leucotriene şi factor de activare a trombocitelor. În timp ce reacţia de hipersensibilitate de tip I mediată de IgE este cauza clasică a degranulării mastocitelor, există de fapt mulţi alţi mediatori ai degranulării mastocitelor, inclusiv activarea complementului, stimuli fizici (cum ar fi exerciţiile fizice sau temperaturile scăzute), infecţiile virale şi autoanticorpi. Eliberarea histaminei determină vasodilataţie capilară în dermul superficial cu extravazarea ulterioară a lichidului bogat în proteine în părţile superficiale ale pielii şi dezvoltarea papulelor şi/sau plăcilor urticariene. Leziunile se rezolvă atunci când lichidul este resorbit.

Urticaria este asociată cu angioedem la aproximativ 50% dintre pacienţii afectaţi, în timp ce aproximativ 40% dintre pacienţi au doar urticarie şi 10% au doar angioedem. Angioedemul se datorează aceluiaşi proces (degranularea mastocitelor) ca şi urticaria, deşi implică

dermul profund şi ţesutul subcutanat. Angioedemul se manifestă de obicei ca umflare difuză, mai degrabă decât ca papule sau plăci discrete, datorită locaţiei mai profunde a modificărilor. Leziunile de angioedem se prezintă ca umflare difuză, cel mai adesea a mucoaselor şi/sau a mâinilor şi picioarelor. Ele pot persista până la 3 zile. Dacă tractul respirator este implicat, umflarea poate pune viaţa în pericol.

CAZUL 48

Anormalitatea fundamentală în astm este o reactivitate crescută a căilor respiratorii la stimuli. Astmul poate fi indus de mulţi agenţi provocatori (declanşatori). Aceştia pot fi clasificaţi în linii mari ca (1) mediatori fiziologici sau farmacologici ai răspunsurilor astmatice ale căilor respiratorii; (2) alergeni care pot induce inflamarea căilor respiratorii şi reactivitate la indivizii sensibilizaţi; şi (3) agenţi sau stimuli fizico-chimici exogeni care produc hiperreactivitate a căilor respiratorii. Istoricul acestui pacient (predilecţie sezonieră) este cel mai în concordanţă cu astmul indus de alergeni. Agravarea simptomelor din ultimele luni se poate datora unei reacţii alergice la pisica colegului de cameră.

Cele mai timpurii evenimente în astm sunt activarea celulelor inflamatorii locale, în primul rând mastocitelor şi eozinofilelor, de către agenţii provocatori descrişi anterior. Acest lucru poate apărea prin mecanisme specifice dependente de IgE sau indirect prin expunerea la iritant chimic sau stimuli osmotici. Mediatorii cu acţiune acută, inclusiv leucotrienele, prostaglandinele şi histamina, induc contracţia muşchilor netezi, hipersecreţia de mucus şi vasodilataţia cu scurgeri endoteliale şi formarea de edem local. Celulele epiteliale participă, de asemenea, eliberând leucotriene, prostaglandine şi citokine inflamatorii. Celule inflamatorii suplimentare, inclusiv neutrofile şi eozinofile, sunt recrutate în mucoasa căilor respiratorii. În plus, citokinele celulare eliberate promovează creşterea mastocitelor şi a eozinofilelor, afluxul şi proliferarea celulelor T şi diferenţierea limfocitelor B în celule plasmatice producătoare de IgE şi IgA. În cele din urmă, această inflamaţie continuă are ca rezultat leziuni ale celulelor epiteliale, denudare a căilor respiratorii şi o expunere mai mare a nervilor senzoriali aferenţi şi, ulterior, la hiper-reactivitatea muşchilor netezi, inflamaţie cronică, hipersecreţie a glandei submucoase şi volum crescut de mucus. Pe lângă paradigma clasică a astmului alergic descrisă mai sus, există şi astmul bronşic nonalergic şi astmul la pacientul obez, entităţi care au o patogeneză diferită, dar incomplet înţeleasă.

Wheezing-ul este cauzat de o combinaţie de contracţie a muşchilor netezi şi hipersecreţie şi retenţie de mucus, rezultând o reducere a calibrului căilor respiratorii şi un flux de aer turbulent prelungit. Senzaţiile de dificultăţi de respiraţie şi de constrângere în piept sunt, de asemenea, rezultatul unui număr de schimbări concertate. Acestea includ detectarea de către receptorii de întindere a celulelor fusiforme a efortului muscular mai mare necesar pentru a depăşi rezistenţa crescută a căilor respiratorii, precum şi detectarea distenţiei toracice rezultată din hiperinflaţia toracică, scăderea complianţei pulmonare şi creşterea efortului respirator. Acestea sunt sesizate de nervii peretelui toracic şi se manifestă prin senzaţie de apăsare în piept şi dificultăţi de respiraţie. Pe măsură ce obstrucţia se agravează, apar hipoxemie şi retenţie de CO_2, stimulând şi mai mult impulsul respirator

prin chemoreceptorii periferici şi centrali. Acest stimul în contextul oboselii muşchilor respiratori produce dispnee progresivă.

Simptomele acestui pacient sunt relativ uşoare, apar doar intermitent. Între exacerbări, testele funcţiei pulmonare pot fi normale. În timpul unui atac, toţi indicii fluxului de aer expirator pot fi reduceţi, inclusiv VEMS, VEMS/FVC şi debitul expirator maxim. FVC poate fi, de asemenea, redusă ca urmare a închiderii premature a căilor respiratorii. Capacitatea pulmonară totală, capacitatea reziduală funcţională şi volumul rezidual pot fi crescute ca o consecinţă a obstrucţiei fluxului de aer şi a golirii incomplete a unităţilor pulmonare. DLCO poate fi crescut din cauza creşterii volumului sanguin pulmonar şi capilar.

CAZUL 49

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este definită prin prezenţa simptomelor respiratorii persistente şi limitarea fluxului de aer cauzate de anomalii ale căilor respiratorii şi alveolare rezultate din expunerea la particule sau gaze nocive. BPOC este adesea descrisă ca două procese distincte, bronşita cronică şi emfizemul, ambele putând duce la dezvoltarea obstrucţiei fixe a căilor respiratorii. Orice individ poate avea prezente componente ale ambelor procese.

Bronsita cronica este definita de un istoric clinic de tuse productiva timp de 3 luni pe an timp de 2 ani consecutivi. Atât dispneea, cât şi obstrucţia căilor respiratorii, adesea cu un element de reversibilitate, sunt prezente intermitent până la continuu. Bronşita cronică afectează predominant căile respiratorii. Inflamaţia căilor respiratorii mai mari duce la îngroşarea mucoasei şi hipersecreţia de mucus, ceea ce contribuie la tusea productivă. Extinderea modificărilor inflamatorii în bronhiole mai mici produce obstrucţia fluxului de aer.

Emfizemul pulmonar este o afecţiune marcată de o mărire ireversibilă a spaţiilor aeriene distale de bronhiolele terminale, însoţită de distrugerea pereţilor acestora, cel mai adesea fără fibroză evidentă. Spre deosebire de bronşita cronică, defectul patologic primar al emfizemului nu este în căile respiratorii, ci mai degrabă în pereţii unităţii respiratorii, unde pierderea ţesutului elastic are ca rezultat o pierdere a tensiunii de recul necesară pentru a susţine căile respiratorii distale în timpul expiraţiei. Dispneea progresivă şi obstrucţia nereversibilă însoţesc distrugerea spaţiului aerian fără hipersecreţie de mucus sau tuse productivă. În plus, pierderea suprafeţei alveolare şi a patului capilar însoţitor pentru schimbul de gaze contribuie la hipoxie şi dispnee progresivă.

Tusea cronică productivă şi producţia groasă de spută prezente la acest pacient sunt caracteristice bronşitei cronice. Fumatul rămâne principala cauză a bolii la până la 90% dintre pacienţii cu bronşită cronică şi emfizem. Dincolo de expunerea la tutun, studiile pe populaţie sugerează că expunerea cronică la praf (inclusiv siliciu şi bumbac) sau la fumul chimic este un factor de risc care contribuie semnificativ la BPOC. În lumea în curs de dezvoltare, expunerea în interior la fumul de la arderea biocombustibililor este o cauză majoră a BPOC. Cel mai important factor de risc genetic identificat pentru evoluţia BPOC

este deficienţa inhibitorului a1-proteazei (^-antitripsină). Nivelurile circulante şi tisulare reduse pot duce la apariţia precoce a emfizemului sever, dar nu a bronşitei cronice.

Obstrucţia difuză a căilor respiratorii este demonstrată la testarea funcţiei pulmonare ca o reducere globală a debitelor şi volumelor expiratorii. FEV1, FVC şi raportul VEMS/FVC (FEV1%) sunt toate reduse. Curba debit-volum expirator prezintă o limitare substanţială a debitului. Unii pacienţi pot răspunde la bronhodilatatoare. Măsurarea volumului pulmonar relevă o creştere a VD şi FRC, reflectând aerul prins în plămân ca urmare a obstrucţiei difuze a căilor respiratorii şi a închiderii timpurii a căilor respiratorii la volume pulmonare mai mari. Aceasta se caracterizează printr-o diafragmă aplatizată pe radiografie toracică. DLCO este de obicei normal, reflectând un pat capilar alveolar conservat.

Nepotrivirea ventilaţiei/perfuziei este frecventă în bronşita cronică. Aa APO2 este crescută, iar hipoxemia este frecventă în principal din cauza zonelor semnificative de rapoarte scăzute (shunt fiziologic); hipoxemia în repaus tinde să fie mai profundă decât în emfizem. Nepotrivirea este, de asemenea, prezentă în emfizem, dar pacienţii cu emfizem se adaptează de obicei la rate mari prin creşterea ventilaţiei lor minute. Ele pot menţine niveluri aproape normale de PO2 şi PCO2, în ciuda bolii avansate. Cu toate acestea, cu o severitate mai mare a bolii şi o pierdere suplimentară a perfuziei capilare, DLCO scade, ceea ce duce la desaturarea hemoglobinei arteriale asociată efortului şi, în cele din urmă, la repaus. În ambele condiţii, creşterea PCO2 (hipercapnie) şi acidoză respiratorie, cu alcaloză metabolică compensatorie, sunt observate în boala severă.

CAZUL 50

Fiziopatologia fibrozei pulmonare interstiţiale (IPF) şi corelaţia sa histopatologică, pneumonia interstiţială uzuală (UIP), este un domeniu activ de cercetare. Dovezile în creştere implică microleziune repetitivă a epiteliului alveolar urmată de repararea aberantă a rănilor ca mecanism predominant al patogenezei bolii. Defectele (atât genetice, cât şi dobândite) în celulele epiteliale alveolare de tip II cresc susceptibilitatea acestor celule la leziuni şi apoptoză şi, de asemenea, interferează cu capacitatea lor de regenerare. În prezent, nu se ştie ce provocări de mediu sunt responsabile pentru microleziunea repetitivă a celulei epiteliale alveolare de tip II susceptibile (de unde denumirea idiopatică). Este probabil ca mai multe insulte diferite să contribuie.

În urma leziunii epiteliale, fibroblastele se acumulează în interstiţiul pulmonar şi se diferenţiază de obicei în miofibroblaste. Miofibroblastele sunt foarte contractile şi contribuie la distrugerea ţesuturilor. De asemenea, sunt responsabili pentru sinteza şi depunerea proteinelor matricei extracelulare, cum ar fi fibronectina şi colagenul. (mio)fibroblastele din IPF persistă mai mult decât de obicei şi conduc la natura progresivă a bolii. Dovezile actuale sugerează că celulele epiteliale alveolare de tip II lezate secretă mediatori profibrogeni, inclusiv factorul de creştere transformant-p (TGF-p), factorul de creştere a ţesutului conjunctiv şi factorul de creştere derivat din trombocite, ducând la activarea (mio)fibroblastului. Perturbarea epiteliului duce, de asemenea, la scurgeri de plasmă, activarea TGF-p, activarea cascadei de coagulare şi generarea de trombine, care

poate activa fibroblastele prin scindarea receptorilor activaţi de protează. La rândul lor, mediatorii fibrogenici, împreună cu dezvoltarea unei matrice extracelulare rigide, reticulate, bogate în colagen, conduc diferenţierea miofibroblastelor şi rezistenţa la apoptoză.

O tuse intermitentă, iritantă, neproductivă şi o dispnee lent progresivă sunt adesea primele simptome ale FPI. Tusea poate fi refractară la terapia antitusive. Mecanismul este probabil multifactorial, cu afectarea fibrotică a unităţilor respiratorii terminale provocând distorsiuni bronşice şi bronşiolare, ducând la modificări atât ale fibrelor nervoase stimulatoare cât şi inhibitorii implicate în reflexele tusei.

Mulţi factori contribuie la dispneea la pacienţii cu FPI. Fibroza parenchimului pulmonar scade complianţa pulmonară; în combinaţie cu modificări ale turnover-ului surfactantului, creşte presiunea de dilatare necesară pentru a umfla plămânii, la fel ca şi munca de respiraţie. Stimuli crescuti de la fibrele C din pereţii alveolari fibrotici sau receptorii de întindere din peretele toracic pot simţi forţa crescută necesară pentru a umfla plămânii mai puţin complianţi.

Tahipneea rezultă din creşterea stimulilor receptorilor senzoriali pulmonari şi din încercarea de a menţine o ventilaţie minut alveolară normală (şi, prin urmare, $PaCO_2$ normală) pe măsură ce volumele pulmonare scad. Un model de respiraţie rapidă şi superficială reduce, de asemenea, munca de ventilaţie în faţa reculului elastic pulmonar crescut. Patul capilar diminuat şi membrana alveolo-capilară îngroşată contribuie la hipoxemie la efort. În boala avansată, schimbul de gaze alterat cu nepotrivire severă poate produce hipoxemie în repaus.

Crestăturile inspiratorii difuze reflectă deschiderea succesivă la inspiraţie a unităţilor respiratorii care sunt prăbuşite din cauza fibrozei şi a pierderii surfactantului normal. Cauza cluburilor digitale nu este cunoscută.

Rezultatele caracteristice ale radiografiei toracice includ volume pulmonare reduse cu opacităţi reticulare crescute care sunt proeminente la periferia plămânului şi provoacă o pierdere a definiţiei structurilor vasculare, hemidiafragmelor şi marginii cardiace. Fibroza care înconjoară spaţiile aeriene mici extinse este văzută ca un fagure de miere. În cazul hipertensiunii pulmonare, arterele pulmonare centrale pot fi mărite. Fibroza pulmonară produce un model restrictiv asupra testelor funcţionale pulmonare. Aceasta se manifestă prin reduceri ale TLC, FEV1 şi FVC, cu păstrarea sau creşterea FEV1/FVC şi a debitului expirator. DLCO scade progresiv pe măsură ce fibroza continuă şi capilarele pulmonare sunt obliterate.

CAZUL 51

Cei patru factori care determină aproape toate cazurile de edem pulmonar sunt (1) o creştere a gradientului de presiune hidrostatică (edem pulmonar cardiogen); (2) o creştere a permeabilităţii celulelor endoteliale vasculare şi/sau a celulelor epiteliale alveolare (edem pulmonar necardiogen); (3) o scădere a gradientului de presiune oncotică (de obicei datorită unui conţinut scăzut de proteine plasmatice); şi (4) drenaj limfatic afectat fie din

obstrucţia limfatică fizică, fie din obliterarea limfatică, care poate apărea în cadrul tratamentului cu radiaţii. Istoricul acestui pacient de infarct miocardic anterior, antecedentele de lungă durată de hipertensiune arterială şi posibila ischemie recentă fac probabil ca acesta să aibă cardiogen

edem pulmonar.

Edemul pulmonar cardiogen sau hidrostatic rezultă în mod clasic din presiunea venoasă pulmonară şi atrială stângă crescută din cauza insuficienţei sistolice sau diastolice a ventriculului stâng, a stenozei mitrale sau a insuficienţei mitrale. Acesta este în primul rând un proces mecanic care are ca rezultat un ultrafiltrat de plasmă. Lichidul pentru edeme în această situaţie are un conţinut de proteine relativ scăzut, în general mai puţin de 60% din conţinutul de proteine plasmatice al unui pacient. La indivizii normali, presiunea capilară pulmonară (adică presiunea capilară pulmonară în pană) trebuie să depăşească aproximativ 20 mm Hg înainte ca lichidul care părăseşte spaţiul vascular să depăşească rata de resorbţie, ducând la acumularea de lichid interstiţial (Figura 9-25) şi în cele din urmă alveolar pe care îl descriem ca edem pulmonar.

CAZUL 52

Tromboembolii care provoacă embolie pulmonară nu îşi au originea aproape niciodată în circulaţia pulmonară; ajung acolo dislocandu-se din locul lor de origine si calatorind prin circulatia venoasa. Peste 95% din tromboembolii pulmonare provin din venele profunde ale extremităţii inferioare: venele poplitee, femurale şi iliace. Constatările privind căldura extremităţii inferioare drepte, eritemul şi umflarea la acest pacient susţin opinia că acesta este foarte probabil locul de origine a tromboembolismului. Este important de menţionat, totuşi, că absenţa unor astfel de constatări ale extremităţilor inferioare nu exclude diagnosticul de tromb de la extremitatea inferioară, deoarece constatările sunt insensibile.

Acest pacient are mai mulţi factori de risc pentru embolia pulmonară şi era la risc crescut pentru un astfel de eveniment. Are peste 40 de ani, a fost anesteziat mai mult de 30 de minute pentru protecţia totală a genunchiului şi a suferit o intervenţie chirurgicală ortopedică (risc impus de imobilizare). Riscul său de tromboză a venei viţelului este de până la 84%, iar riscul de embolie pulmonară fatală este de aproximativ 5%. Toţi astfel de pacienţi ar trebui să primească tratament anticoagulant profilactic postoperator.

Toţi pacienţii cu embolie pulmonară prezintă un anumit grad de obstrucţie mecanică a circulaţiei pulmonare. Severitatea obstrucţiei mecanice depinde de sarcina de cheag, de reflexele neuroumorale stimulate de tromb şi de prezenţa sau absenţa bolii cardiopulmonare preexistente. Pe măsură ce gradul de obstrucţie a circulaţiei pulmonare creşte, presiunea arterelor pulmonare creşte, ducând în cele din urmă la încordarea ventriculului drept. În embolia pulmonară severă, poate apărea ocluzia tractului de ieşire pulmonară, reducând sever debitul cardiac şi provocând colaps cardiovascular şi moarte.

Efectul imediat al unei embolii pulmonare este generarea unei ventilaţii crescute „spaţiu mort” (adică, regiuni ale plămânului cu y conservat, dar absent q). Această creştere a

spaţiului mort afectează eliminarea dioxidului de carbon cu efect minim asupra oxigenării. Cu toate acestea, în contextul tromboembolismului, pacienţii compensează de obicei creşterea ventilaţiei spaţiului mort prin creşterea ventilaţiei minute totale. De fapt, pacienţii supracompensează în mod clasic pentru creşterea spaţiului mort şi prezintă o alcaloză respiratorie la analiza gazelor din sângele arterial.

CAZUL 53

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este exemplul arhetipal de edem cu permeabilitate crescută. În timp ce patofiziologia de bază este complexă, mecanismul fundamental este o perturbare mediată de inflamaţie a barierei capilare alveolare. Prin pierderea integrităţii barierei endoteliale şi epiteliale, mecanismele homeostatice normale ale echilibrului fluidelor sunt perturbate, iar lichidul bogat în proteine se acumulează în spaţiul alveolar. Această pierdere a integrităţii poate rezulta din lezarea directă a epiteliului alveolar în urma activării locale a inflamaţiei de către toxine inhalate sau infecţie pulmonară. Sau poate apărea după lezarea endoteliului capilar pulmonar ca urmare a activării sistemice a inflamaţiei prin toxine circulante, ca, de exemplu, în sepsis sau pancreatită. Indiferent dacă vătămarea are loc direct sau indirect, insulta activează răspunsul imun înnăscut prin celulele imune rezidente, cum ar fi macrofagul alveolar. Aceste celule recunosc atât factorii exogeni, cum ar fi cei derivaţi din microorganisme, cât şi factorii endogeni, elaboraţi prin leziuni celulare locale sau la distanţă, prin receptori de „recunoaştere a modelului" (de exemplu, receptori de tip toll-like). Activarea receptorilor stimulează răspunsurile proinflamatorii. Prin eliberarea de citokine şi chemokine, cum ar fi IL-1B, TNFa, IL-6 şi IL-8, celulele inflamatorii circulante, inclusiv neutrofilele şi monocitele, sunt recrutate în plămâni şi sunt supuse activării, ceea ce potenţează şi mai mult semnalul proinflamator. Propagarea acestei cascade inflamatorii are ca rezultat leziuni tisulare directe şi indirecte prin eliberarea unei varietăţi de factori, inclusiv alte citokine şi chemokine, proteaze, eicosanoide şi specii reactive de oxigen. Pierderea integrităţii barierei ca urmare a leziunii atât a epiteliului alveolar, cât şi a endoteliului capilar duce în cele din urmă la scurgerea lichidului bogat în proteine în spaţiile alveolare din tot plămânul. Acolo, lichidul de edem inactivează surfactantul, crescând tensiunea superficială cu instabilitate alveolară şi atelectazie. Creşterea tensiunii de suprafaţă scade şi presiunea hidrostatică interstiţială, favorizând în continuare mişcarea fluidului în alveole. Pierderea activităţii surfactantului şi umplerea spaţiilor aeriene provoacă tulburări fiziologice semnificative care caracterizează ARDS, inclusiv scăderi atât ale complianţei pulmonare, cât şi ale volumului pulmonar, ducând la hipoxemie severă (secundară V/Q scăzută şi şunt).

SDRA este calea comună finală a unui număr de afecţiuni medicale grave diferite, toate acestea ducând la creşterea scurgerii capilare pulmonare. Gama de prezentări clinice include toate diagnosticele din UTI pentru adulţi, inclusiv sepsis, pneumonie, pancreatită, aspiraţie de conţinut gastric, şoc, contuzie pulmonară, traumatism nontoracic, inhalare toxică, aproape înec şi transfuzii multiple de sânge. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu SDRA au iniţial sindrom de sepsis.

Hipoxia severă găsită în SDRA se datorează mai multor factori. Deteriorarea celulelor endoteliale şi epiteliale determină creşterea permeabilităţii vasculare şi reducerea producţiei şi activităţii surfactantului. Aceste anomalii duc la edem pulmonar interstiţial şi alveolar, colaps alveolar, o creştere semnificativă a forţelor de suprafaţă, complianţă pulmonară redusă semnificativ şi hipoxemie. Pe măsură ce procesul se înrăutăţeşte, poate exista o scădere suplimentară a complianţei şi perturbarea capilarelor pulmonare, ducând la zone de şunt adevărat şi hipoxemie refractară. Combinaţia dintre munca crescută a respiraţiei şi hipoxemie progresivă necesită de obicei ventilaţie mecanică. Procesul de bază este eterogen, plămânul cu aspect normal adiacent plămânului atelectatic sau consolidat. Prin urmare, ventilarea pacienţilor la volume curente tipice poate supradistinde alveolele normale, poate reduce fluxul sanguin în zonele cu ventilaţie adecvată şi poate precipita leziuni pulmonare suplimentare („volu-trauma"). Hipoxemia poate fi profundă în SDRA, urmată de obicei câteva zile mai târziu de hipercapnie din cauza creşterii ventilaţiei spaţiului mort.

CAZUL 54

Nodul atrioventricular (AV) formează în mod normal singura conexiune electrică între atrii şi ventriculi. Cu toate acestea, o conexiune AV accesorie se găseşte la aproximativ 1 din 1000 de persoane. Această cale accesorie este de obicei compusă din ţesut atrial sau ventricular normal. Deoarece o parte a ventriculului este „pre-excitată" pe calea accesorie, mai degrabă decât prin nodul AV, ECG-ul de suprafaţă arată un interval PR scurt şi un QRS relativ larg cu o cursă ascendentă neîntreruptă, numită undă delta.

Deoarece atriile şi ventriculii sunt legaţi prin două conexiuni paralele, tahicardiile reintrante sunt iniţiate cu uşurinţă. De exemplu, o contracţie atrială prematură ar putea fi blocată în calea accesorie, dar totuşi conduce către ventriculi prin nodul AV. Dacă a trecut suficient timp pentru ca calea accesorie să-şi recupereze excitabilitatea, impulsul cardiac poate călători în mod retrograd către atrii peste calea accesorie şi poate iniţia o tahicardie de reintrare.

În primul rând, o automatizare crescută care rezultă din depolarizări mai rapide de faza 4 poate provoca ritm cardiac rapid. În al doilea rând, dacă repolarizarea este întârziată (perioada de platou mai lungă), depolarizări spontane (cauzate de reactivarea canalelor de sodiu sau calciu) pot apărea uneori în faza 3 sau faza 4 a potenţialului de acţiune. Aceste depolarizări sunt numite „activitate declanşată" deoarece depind de existenţa unui potenţial de acţiune precedent. Dacă aceste depolarizări ating pragul, tahicardia poate apărea în anumite stări patologice.

CAZUL 55

Insuficienţa cardiacă poate fi cauzată de (1) sarcini de lucru inadecvate plasate pe inimă, cum ar fi supraîncărcarea de volum sau suprasolicitarea de presiune; (2) umplerea limitată a inimii; (3) pierderea miocitelor; sau (4) scăderea contractilităţii miocitelor. Fiecare dintre aceste cauze are mai multe mecanisme posibile subiacente. Acest pacient are pierderea

miocitelor şi scăderea contractilităţii miocitelor din infarctul miocardic, cea mai frecventă cauză a pierderii miocitelor în ţările dezvoltate. De asemenea, ea poate avea o umplere limitată din cauza relaxării miocitelor afectate dacă are ischemie continuă.

În disfuncţia sistolică, curba presiunii sistolice izovolumice a relaţiei presiune-volum este deplasată în jos. Aceasta reduce volumul inimii cu o scădere concomitentă a debitului cardiac. Pentru a menţine debitul cardiac, inima poate răspunde cu trei mecanisme compensatorii: În primul rând, o întoarcere crescută a sângelui la inimă (preîncărcare) poate duce la creşterea contracţiei sarcomerului (relaţia Frank-Starling). În al doilea rând, o eliberare crescută de catecolamine poate creşte debitul cardiac atât prin creşterea ritmului cardiac, cât şi prin deplasarea curbei izovolumetrice sistolice spre stânga. În cele din urmă, muşchiul cardiac poate hipertrofia şi volumul ventricular poate creşte, deplasând curba diastolică spre dreapta. Deşi fiecare dintre aceste mecanisme compensatorii poate menţine temporar debitul cardiac, fiecare este limitat în capacitatea sa de a face acest lucru şi, dacă cauza de bază a disfuncţiei sistolice rămâne netratată, inima eşuează în cele din urmă.

În disfuncţia diastolică, poziţia curbei izovolumice sistolice rămâne neschimbată (se păstrează contractilitatea miocitelor). Cu toate acestea, curba presiune diastolică-volum este deplasată spre stânga, cu o creştere însoţitoare a presiunii end-diastolice din ventricul stâng şi simptome de insuficienţă cardiacă (Figura 1017). Disfuncţia diastolică poate fi prezentă în orice boală care provoacă scăderea relaxării, scăderea reculului elastic sau creşterea rigidităţii ventriculului. Hipertensiunea arterială, care duce adesea la creşteri compensatorii ale grosimii peretelui ventricular stâng, poate provoca disfuncţie diastolică prin modificarea tuturor celor trei parametri. Lipsa de sânge suficient livrat la miocite (ischemie) poate provoca, de asemenea, disfuncţie diastolică prin scăderea relaxării. Dacă ischemia este severă, ca şi în infarctul miocardic, pot apărea leziuni ireversibile ale miocitelor, cu înlocuirea celulelor contractile cu fibroză, ceea ce va duce la disfuncţie sistolice. La majoritatea pacienţilor, o combinaţie de disfuncţie sistolică şi diastolică este responsabilă pentru simptomele insuficienţei cardiace.

Dificultăţile de respiraţie se datorează probabil creşterii presiunii capilare pulmonare în raport cu presiunea oncotică plasmatică, ceea ce face ca fluidul să se deplaseze în spaţiile interstiţiale ale plămânului (edem pulmonar). Edemul interstiţial stimulează probabil receptorii J juxtacapilari, care la rândul lor provoacă o respiraţie reflexă superficială şi rapidă. Înlocuirea aerului în plămâni cu sânge sau lichid interstiţial poate provoca o reducere a capacităţii vitale, o fiziologie restrictivă şi captarea aerului ca urmare a închiderii căilor respiratorii mici. Munca de respiraţie creşte pe măsură ce pacientul încearcă să distendă plămânii rigidi, ceea ce poate duce la oboseala muşchilor respiratori şi senzaţia de dispnee. Modificările în distribuţia ventilaţiei şi perfuziei au ca rezultat o nepotrivire relativă a ventilaţiei/perfuziei, cu o lărgire consecutivă a gradientului de O2 alveo-arterial, hipoxemie şi creşterea spaţiului mort.

Debutul brusc al detresei respiratorii severe pe timp de noapte - dispneea paroxistica nocturna - apare probabil din cauza suportului adrenergic redus al functiei ventriculare

care apare in timpul somnului, a cresterii intoarcerii sangelui asa cum a fost descris anterior si a depresiei nocturne normale a centrului respirator.

Dificultăţile de respiraţie apare în poziţie decubit (ortopnee) din cauza reducerii acumularii de sânge în extremităţi şi abdomen şi deoarece pacientul operează pe porţiunea abruptă a curbei presiune diastolică-volum, orice creştere a revenirii sângelui duce la creşteri marcate ale presiunii ventriculare. Pacienţii învaţă de obicei să minimizeze ortopneea dormind cu partea superioară a corpului sprijinită de două sau mai multe perne.

CAZUL 56

Cele mai frecvente trei cauze ale stenozei aortice sunt anomaliile congenitale (unicuspidiene, bicuspidiene sau foliolele fuzionate), bolile reumatice ale inimii şi boala valvulară degenerativă rezultată din depunerea de calciu. Cauza cea mai probabilă la acest pacient este boala cardiacă reumatică. Stenoza aortică congenitală apare în general înainte de vârsta de 30 de ani, în timp ce stenoza aortică degenerativă este cea mai frecventă cauză la persoanele cu vârsta peste 70 de ani. În plus, acest pacient are antecedente de durere în gât streptococică recurentă, ceea ce sugerează posibilitatea unei boli de inimă reumatică.

Sincopa în stenoza aortică se datorează de obicei scăderii perfuziei cerebrale din obstrucţia fixă, dar poate apărea şi din cauza aritmiilor atriale tranzitorii cu pierderea contribuţiei atriale efective la umplerea ventriculară. Aritmiile care apar din ţesutul ventricular sunt, de asemenea, mai frecvente la pacienţii cu stenoză aortică şi pot duce la sincopă.

Angina poate fi cauzată de o serie de mecanisme diferite. Aproximativ jumătate din toţi pacienţii au boală coronariană comorbidă semnificativă, care poate duce la angină. Chiar şi fără boală coronariană, stenoza aortică determină hipertrofie ventriculară compensatorie. Hipertrofia ventriculară determină o creştere a cererii de oxigen precum şi compresia vaselor care traversează muşchiul cardiac, rezultând o scădere a aportului de oxigen. Rezultatul este ischemia relativă a miocitelor. În cele din urmă, în cazul valvelor aortice calcificate, emboliile de calciu pot provoca obstrucţia arterei coronare, deşi acest lucru este rar.

Abordarea carotidiană este scăzută (pulsus parvus) şi tardivă (pulsus tardus) din cauza obstrucţiei fixe la flux. Hipertrofia ventriculară stângă face ca impulsul apical să fie deplasat lateral şi să devină susţinut. Dependenţa crescută de contracţia atrială este responsabilă pentru S4 proeminent. Fluxul prin orificiul aortic restrâns are ca rezultat suflu mediosistolic, în timp ce fluxul regurgitant provoacă suflu diastolic.

Odată ce simptomele apar în stenoza aortică, prognosticul este nefavorabil fără tratament. Speranţa de viaţă este de 2 ani dacă stenoza aortică provoacă angină şi de 3 ani dacă stenoza aortică provoacă sincopă.

CAZUL 57

Problema fundamentală în regurgitarea aortică este supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng în timpul diastolei. În regurgitarea aortică, sângele pătrunde în ventriculul stâng atât din venele pulmonare, cât şi din aortă (prin valva aortică scursă). Volumul vascular cerebral poate creşte dramatic, deşi volumul vascular cerebral efectiv poate fi modificat minim, deoarece o mare parte din creşterea volumului vascular cerebral se scurge înapoi în ventriculul stâng. Dacă regurgitarea se dezvoltă lent, inima răspunde la volumul diastolic crescut cu alungirea (dilataţia) a sarcomerului şi îngroşarea peretelui (hipertrofie). Acest lucru poate duce la o inimă mărită care este deplasată spre stânga. Toate aceste modificări sunt caracteristice regurgitării aortice lent progresive. Cu toate acestea, dacă afecţiunea se dezvoltă rapid, în decurs de câteva zile, cum ar fi în timpul distrugerii valvei aortice ca urmare a endocarditei infecţioase, aceste mecanisme compensatorii nu au şansa să se dezvolte.

În regurgitarea aortică, presiunea pulsului este mărită atât din cauza creşterii presiunii sistolice, cât şi a presiunii diastolice în scădere. Presiunea sistolică creşte din cauza volumului vascular crescut. Presiunea diastolică scade datorită fluxului regurgitant înapoi în ventriculul stâng şi complianţei crescute a vaselor mari. Această diferenţă mare între presiunile sistolice şi diastolice este uşor simţită în pulsul periferic ca o creştere bruscă, apoi o scădere a presiunii. Există multe semne fizice care rezultă din acest fenomen, inclusiv aşa-numitul puls al ciocanului de berbec (puls Corrigan), clintirea capului (semnul de Musset), pulsaţia uvulei (semnul Muller) şi pulsaţiile unghiilor arteriale (pulsul Quincke).

Suflu diastolic ascuţit de la marginea sternală inferioară stângă provine din fluxul regurgitant prin valva aortică scursă. Zgomotul diastolic la vârf, cunoscut şi sub denumirea de murmur Austin Flint, este de la fluxul regurgitant care afectează foiţa anterioară a valvei mitrale, provocând o stenoză mitrală funcţională. Suflu sistolic la marginea sternală superioară stângă provine de la volumul sistolic crescut care curge prin valva aortică în timpul sistolei.

La începutul regurgitării aortice, nu există insuficienţă cardiacă deoarece ventriculul stâng se adaptează la volumul crescut prin mărire şi îngroşare. Cu toate acestea, la un moment dat mecanismele compensatorii eşuează, iar presiunea diastolică finală în ventriculul stâng creşte. Această creştere a presiunii terminale diastolice este transmisă prin venele pulmonare la plămâni, unde are ca rezultat edem pulmonar din cauza creşterii presiunii hidrostatice. Această acumulare de lichid în alveole determină o oxigenare afectată, ceea ce duce la dificultăţi de respiraţie. În cazurile mai uşoare, respiraţia scurtă poate deveni evidentă numai atunci când există o cerere crescută; în cazuri severe, se poate manifesta în repaus. De exemplu, cererea crescută poate apărea în timpul efortului. Poate apărea şi în timpul somnului, când poziţia în decubit dorsal permite lichidului interstiţial din ţesuturile dependente să reintre în circulaţie, determinând un volum intravascular crescut.

CAZUL 58

Diagnosticul probabil la acest pacient este stenoza mitrală. Istoricul unei boli îndelungate în urma unei dureri în gât în copilărie sugerează febră reumatică acută, cea mai frecventă

cauză a stenozei mitrale. Suflul diastolic rezultă din afectarea fluxului sanguin prin valva mitrală îngustată. Ritmul neregulat neregulat se datorează fibrilaţiei atriale, iar dificultăţile de respiraţie şi rafale sunt datorate insuficienţei cardiace a stenozei mitrale avansate.

Aria normală a valvei mitrale este de 5-6 cm2. Când se îngustează la mai puţin de 1 cm2, fluxul de sânge din atriul stâng către ventriculul stâng este suficient de compromis pentru a duce la creşterea presiunii şi a volumului atriului stâng. Aceste ridicări fac ca atriul stâng să se dilate, perturbând iniţierea ordonată a fiecărei bătăi ale inimii. Activitatea electrică haotică înlocuieşte controlul obişnuit al ritmului cardiac de către nodul sinoatrial şi apare fibrilaţia atrială. Presiunea atrială stângă crescută este transmisă, de asemenea, la venele pulmonare şi la capilare, rezultând insuficienţă cardiacă, edem pulmonar şi hemoptizie din scurgerea venelor pulmonare engordate.

Sângele din atriul stâng dilatat este relativ static, iar acolo se formează cheaguri la aproximativ 20% dintre pacienţii cu stenoză mitrală. Dacă aceşti trombi intră în ventriculul stâng, ei pot fi pompaţi în circulaţia sistemică, provocând un blocaj arterial brusc, cum ar fi un accident vascular cerebral.

CAZUL 59

Decompensarea pacientului a fost probabil declanşată de dezvoltarea insuficienţei mitrale acute. Folioţele valvei mitrale sunt prinse de cordele tendinee, care sunt, la rândul lor, ataşate de peretele ventricular prin muşchii papilari. Muşchii papilari îşi obţin aportul de sânge din artera coronară circumflexă stângă şi pot deveni ischemici şi chiar să se rupă dacă alimentarea cu sânge este întreruptă. Când se întâmplă acest lucru, prospectul nu mai este legat, iar supapa nu se mai închide cu sistolă, ceea ce duce la dezvoltarea bruscă a insuficienţei mitrale acute.

În regurgitarea mitrală, sângele regurgitează în atriul stâng din ventriculul stâng în timpul sistolei. Acest lucru duce la suprasolicitare atât de volum, cât şi de presiune a atriului stâng, care, la rândul său, este transmisă vascularizaţiei pulmonare. De asemenea, poate duce la dilatarea atriului şi la perturbarea sistemului electric al inimii, provocând aritmii precum fibrilaţia atrială. Creşterea presiunii pulmonare poate duce la insuficienţă cardiacă. De asemenea, spre deosebire de stenoza mitrală, există şi un element de supraîncărcare de volum pe ventriculul stâng, deoarece sângele regurgitant din atriul stâng curge înapoi în ventriculul stâng în timpul diastolei.

Dacă regurgitarea mitrală se dezvoltă mai lent, inima are şansa de a se adapta la volumul crescut. Ventriculul stâng, în special, se poate dilata şi hipertrofia ca răspuns la creşterea volumului vascular cerebral (deşi, de obicei, nu în măsura în care această dilatare şi hipertrofie a ventriculului stâng se întâmplă în regurgitarea aortică). Ca urmare, impulsul apical devine deplasat spre stânga.

CAZUL 60

Diagnosticul cel mai probabil la acest pacient este boala coronariană, în special angina pectorală. Deoarece simptomele sunt doar de efort şi au fost stabile de câteva luni, acest pacient ar fi clasificat ca având angină stabilă. Dacă durerea a apărut în repaus, cu activitate din ce în ce mai mică, sau mai frecvent sau pe o durată mai lungă, în ciuda nivelurilor de activitate similare, el ar fi clasificat ca având angină instabilă.

De departe, cea mai frecventă cauză a bolii coronariene este ateroscleroza arterelor epicardice mari, iar aceasta este cauza cea mai probabilă la acest pacient. O cauză mai puţin frecventă este vasospasmul arterei coronare, întâlnit mai frecvent la indivizii japonezi. Angina vasospastică este cel mai adesea fără efort. Cauzele rare includ embolii şi anomalii congenitale.

Acest pacient are mai mulţi factori de risc cardiac, inclusiv sexul masculin, antecedente familiale de boală coronariană, hiperlipidemie, fumat şi hipertensiune arterială.

Mecanismul prin care se formează plăcile de ateroscleroză rămâne neclar şi este subiectul multor dezbateri. Se pare că ateroscleroza începe devreme în viaţă, când căptuşelile endoteliale ale vaselor de sânge sunt expuse la stres de forfecare. Prejudiciul care rezultă determină celulele endoteliale să elibereze molecule de adeziune a celulelor vasculare de care se ataşează monocitele şi pătrund în subendoteliu, unde înghit lipoproteinele de joasă densitate (LDL) oxidate, formând celule de spumă. Endoteliul lezat, în combinaţie cu celulele spumoase, formează dâra grasă caracteristică aterosclerozei. LDL oxidat determină eliberarea de citokine şi inhibarea NO. Muşchiul neted vascular se deplasează de la medii la intima, unde proliferează, depunând colagen şi matrice şi preluând LDL oxidat pentru a forma mai multe celule spumoase. Celulele T se acumulează şi în placa în creştere. Celulele T, celulele musculare netede şi celulele endoteliale produc diverse citokine şi factori de creştere responsabili pentru migrarea şi proliferarea ulterioară a celulelor. În cele din urmă, peretele arterei îngroşat şi distorsionat preia calciu, creând o placă fragilă.

Durerea toracică se datorează ischemiei miocardice, care apare atunci când cererea cardiacă de oxigen depăşeşte oferta. În cazul anginei stabile, apare îngustarea fixă a uneia sau mai multor artere coronare de către placa aterosclerotică. Când pacientul face exerciţii fizice, cererea cardiacă de oxigen creşte. Cu toate acestea, din cauza diametrului scăzut al arterelor coronare, inimii este furnizat un flux sanguin insuficient şi, prin urmare, oxigen insuficient. Durerea toracică a fost atribuită acestei ischemii; cu toate acestea, s-a demonstrat că până la 80% din toate episoadele ischemice sunt asimptomatice. Când este prezentă, se crede că durerea în piept este declanşată de eliberarea de adenozină, stimulând fibrele aferente simpatice care inervează atriul şi ventriculul. Aceste fibre traversează apoi ganglionii simpatici şi cinci rădăcini dorsale toracice superioare ale măduvei spinării. Aceste fibre converg cu fibrele din alte structuri ale măduvei spinării, ceea ce explică senzaţia frecventă de durere în peretele toracic, spate şi braţ.

CAZUL 61

Diagnosticul probabil la acest pacient este pericardita.

Cea mai frecventă cauză a pericarditei este infecţia. Deşi bacteriile, protozoarele şi ciupercile pot provoca toate pericardita, viruşii sunt cei mai frecvent infractori, în special coxsackieviruses. Infecţia cu virus Coxsackie este cea mai probabilă cauză la acest pacient, având în vedere vârsta sa fragedă, absenţa bolilor de bază şi prodromul viral. Pericardita apare, de asemenea, după leziune (de exemplu, infarct miocardic, toracotomie, traumatism toracic, radioterapie). Cauzele mai puţin frecvente includ bolile colagen-vasculare (lupus eritematos, sclerodermia, artrita reumatoidă), neoplasmele şi insuficienţa renală.

Durerea toracică se datorează probabil inflamaţiei pericardice. Natura pleuritică a durerii toracice se poate datora inflamației pleurei adiacente.

Sunetul auzit la examenul cardiac este caracteristic unei frecări pericardice, care este patognomonică pentru pericardită. Se crede că este cauzată de frecarea dintre suprafețele pericardice viscerale și parietale. Cele trei componente sunt atribuibile mişcărilor rapide ale camerelor cardiace. Componenta sistolica este legata de contractia ventriculara si este cea mai frecvent auzita. Există două componente diastolice: una în diastola precoce rezultată din umplerea ventriculară rapidă şi una tardivă în diastola cauzată de contracţia atrială. Cele două componente diastolice se îmbină frecvent, aşa că se aude cel mai des o frecare cu două componente.

O complicaţie a pericarditei este revărsatul pericardic. Debutul brusc al efuziunii pericardice poate duce la tamponare. Această adăugare bruscă de lichid creşte presiunea pericardică la nivelul presiunii atriale şi ventriculare drepte, provocând colapsul camerei şi umplerea necorespunzătoare. Constatările fizice în concordanţă cu tamponada includ creşterea presiunii venoase jugulare, hipotensiune arterială, puls paradoxal şi zgomote cardiace înfundate.

O a doua complicaţie a pericarditei este fibroza care duce la pericardită constrictivă. În pericardita constrictivă, umplerea diastolică precoce este normală, dar obturaţia este oprită brusc de pericardul fibrotic neelastic. Această încetare a umplerii este probabil responsabilă de ciocănirea diastolică auzită clasic în această boală. În plus, din cauza fluxului limitat în inimă, presiunile venoase sistemice şi, prin urmare, jugulare sunt crescute. Semnul Kussmaul poate fi de asemenea prezent (adică creşterea necorespunzătoare a presiunii venoase jugulare odată cu inspiraţia). În cele din urmă, presiunile venoase sistemice crescute pot duce la acumularea de lichid în ficat şi spaţiul intraperitoneal, ducând la hepatomegalie și ascită.

CAZUL 62

Cele trei semne clasice de tamponare pericardică sunt numite triada Beck, după chirurgul care le-a descris în 1935: (1) hipotensiune arterială; (2) presiune venoasă jugulară crescută; și (3) zgomote cardiace înfundate. In plus, pacientul poate avea o scadere a presiunii sistemice cu inspiratie (puls paradoxal).

Pericardul este în mod normal umplut cu o cantitate mică de lichid (30-50 ml), cu o presiune intrapericardică care este de obicei aproximativ aceeaşi cu presiunea

intrapleurală. Odată cu adăugarea bruscă de lichid, presiunea pericardică poate creşte, uneori până la nivelul presiunilor atriale drepte şi ventricularului drept. Presiunea de distensie transmurală a ventriculului scade şi camera se prăbuşeşte, împiedicând umplerea corespunzătoare a inimii din întoarcerea venoasă sistemică. Cele patru camere ale inimii ocupă un volum relativ fix în sacul pericardic, iar evaluarea hemodinamică relevă echilibrarea presiunilor diastolice ventriculare şi arterelor pulmonare cu presiunile atriale drepte şi atriale stângi, toate la presiunea aproximativ intrapericardică.

Tensiunea arterială sistolică scade în mod normal cu 10-12 mm Hg la inspiraţie. O scădere inspiratorie marcată a tensiunii arteriale sistolice (>20 mm Hg) este o constatare fizică importantă în diagnosticul tamponadei cardiace, dar poate fi observată şi în boala pulmonară severă şi, mai rar, în pericardita constrictivă. O scădere inspiratorie marcată a volumului vascular cerebral din ventriculul stâng apare din cauza scăderii volumului diastolic al ventriculului stâng. Odată cu inspiraţia, returul sanguin crescut măreşte umplerea ventriculului drept, ceea ce face ca septul interventricular să se încline spre stânga şi să reducă volumul telediastolic al ventriculului stâng (efect Bernheim invers). De asemenea, în timpul inspiraţiei, fluxul în atriul stâng din venele pulmonare este redus, reducând şi mai mult preîncărcarea ventriculară stângă.

CAZUL 63

Acest pacient are probabil angină pectorală şi claudicaţie intermitentă din cauza aterosclerozei subiacente.

Evenimentul iniţial în ateroscleroză este infiltrarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) în regiunea subendotelială. Endoteliul este supus stresului de forfecare, tendinţa de a fi tras sau deformat de sângele care curge. Acest lucru este cel mai marcat în punctele în care arterele se ramifică şi aici se acumulează lipidele în cel mai mare grad. LDL-urile sunt oxidate sau modificate în alte moduri şi activează diferite componente ale sistemului imunitar înnăscut, inclusiv macrofage, anticorpi naturali şi proteine efectoare înnăscute, cum ar fi proteina C-reactivă şi complementul. LDL oxidat este preluat în macrofage, formând celule de spumă. Celulele de spumă formează dungi grase. Celulele musculare netede vasculare din vecinătatea celulelor spumei sunt stimulate şi se deplasează din medii în intimă, unde proliferează, depun colagen şi alte molecule ale matricei şi contribuie la cea mai mare parte a leziunii. Celulele musculare netede preiau, de asemenea, LDL oxidat şi devin celule spumoase. Lipidele se acumulează atât intracelular, cât şi extracelular. „Supa" intercelulară din plăci conţine o varietate de substanţe care dăunează celulelor, inclusiv ozon. În plus, „încărcarea" macrofagelor cu colesterol poate fi lipotoxică pentru reticulul endoplasmatic, rezultând apoptoza macrofagelor şi necroza plăcii. Cristalele de colesterol asociate cu macrofagele necrozate stimulează în continuare inflamaţia şi conduc la recrutarea neutrofilelor. Pe măsură ce leziunile aterosclerotice îmbătrânesc, celulele T ale sistemului imunitar şi monocitele sunt atrase de ele, creând un cerc vicios de necroză şi inflamaţie. Pe măsură ce plăcile se maturizează, peste ele se formează un capac fibros. Plăcile cu capace defecte sau rupte sunt cele mai predispuse la rupere. Leziunile singure pot

distorsiona vasele până la punctul în care acestea sunt ocluzate, dar de obicei ruptura sau ulceraţia plăcilor declanşează tromboza, blocând fluxul sanguin.

Această pacientă este în postmenopauză şi este fumătoare, are hipertensiune arterială şi este diabetică. Estrogenul creşte eliminarea colesterolului de către ficat, iar progresia aterosclerozei este mai puţin rapidă la femeile aflate în premenopauză decât la bărbaţi. Pe de altă parte, dozele mari de estrogen cresc incidenţa cheagurilor de sânge şi chiar şi dozele mici produc o uşoară creştere a coagularii. În plus, în mai multe studii, tratamentul cu estrogeni al femeilor aflate în postmenopauză nu a reuşit să prevină al doilea atac de cord. Motivul discrepanţelor dintre datele epidemiologice şi cele experimentale este în prezent nedeterminat. Efectele nocive ale fumatului includ leziuni endoteliale cauzate de hipoxia indusă de monoxid de carbon. Pot fi implicaţi şi alţi factori. Astfel, renunţarea la fumat este o modalitate majoră de a încetini progresia aterosclerozei. Din cauza tensiunii de forfecare crescute impuse endoteliului de o tensiune arterială crescută, hipertensiunea arterială este un alt factor de risc modificabil important pentru ateroscleroză. Scăderea tensiunii arteriale are cel mai mare efect în reducerea incidenţei accidentului vascular cerebral, dar există efecte benefice şi asupra bolii cardiace ischemice. La diabetici, există atât complicaţii microvasculare, cât şi macrovasculare. Acestea din urmă sunt legate în primul rând de ateroscleroză. Există o creştere de două ori a incidenţei infarctului miocardic la diabetici comparativ cu cei nediabetici; deficienţa circulatorie severă la nivelul picioarelor cu gangrenă este relativ frecventă; au mai multe accidente vasculare cerebrale trombotice; iar boala cronică de rinichi este o problemă serioasă.

CAZUL 64

Hipertensiunea arterială este, în general, definită ca o tensiune arterială mai mare de 140/90 mm Hg la trei vizite consecutive la cabinetul medicului, iar prehipertensiunea arterială ca tensiunea arterială de 120-139/80-89 mm Hg. Deşi acest pacient ar fi cu siguranţă considerat a avea hipertensiune arterială la această vizită, el nu ar fi încă diagnosticat cu hipertensiune arterială.

În hipertensiunea arterială severă de lungă durată, se poate observa retinopatie hipertensivă, inclusiv arteriole îngustate sau chiar hemoragii şi exsudate retiniene. Mărirea cardiacă rezultată din hipertrofie poate fi observată ca un punct deplasat şi proeminent al impulsului maxim la palparea cardiacă. Un S4 poate fi auzit la auscultatie cardiaca.

Complicaţiile hipertensiunii includ ateroscleroza accelerată care are ca rezultat boală cardiacă ischemică, accidente vasculare cerebrale trombotice, hemoragii cerebrale şi insuficienţă renală. În hipertensiune arterială severă, poate apărea encefalopatie.

De departe, cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale este hipertensiunea esenţială şi probabil că aceasta este cauza la acest pacient. Deoarece pacientul este negru, sensibilitatea la sare poate fi un factor contributiv. Alte cauze relativ frecvente sunt boala renală difuză, medicamentele, boala arterială renală şi tulburările neurologice. Mai rar,

coarctaţia aortei, excesul de mineralocorticoizi, excesul de glucocorticoizi şi excesul de catecolamine pot provoca hipertensiune arterială.

CAZUL 65

Cele patru tipuri majore de şoc fiziopatologic sunt hipovolemic, distributiv, cardiogen şi obstructiv. Având în vedere vârsta pacientului, istoricul de traumă severă şi constatările fizice, cel mai probabil tip în acest caz este şocul hipovolemic.

În şocul hipovolemic, scăderea volumului sanguin duce la perfuzia tisulară inadecvată. Acest lucru are ca rezultat creşterea glicolizei anaerobe şi producţia de acid lactic. Acidoza lactică deprimă miocardul, scade răspunsul vascular periferic la catecolamine şi poate provoca comă. Scăderea tensiunii arteriale medii scade declanşarea baroreceptorilor arteriali, ducând la creşterea debitului vasomotor. Aceasta determină vasoconstricţie generalizată.

Vasoconstricţia pielii provoacă răcoare şi paloare.

Există cinci cauze ale şocului hipovolemic: hemoragie, traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri şi pierderi de lichide rezultate din vărsături sau diaree. Acest pacient a suferit un accident de maşină, care a rezultat într-un şoc traumatic. Acest lucru a fost cauzat de pierderea de sânge în abdomen, aşa cum a sugerat examenul fizic.

CAZUL 66

Alte caracteristici istorice care trebuie provocate includ durerea în piept (12%), înroşirea feţei (14%), transpiraţia excesivă (50%), leşinul (40%) şi simptomele gastrointestinale cum ar fi greaţa sau vărsăturile (19%), durerea abdominală (14%) şi diareea (6%). În plus, ar trebui să se obţină un istoric medical sau un istoric familial de boli genetice care cresc riscul de feocromocitom, la fel ca şi un istoric familial de feocromocitom independent de alte sindroame genetice. Aproximativ 2030% din feocromocitoame sunt familiale. Cele mai multe cazuri familiale sunt cauzate de unul dintre cele patru sindroame: neurofibromatoza tip 1, sindromul von Hippel-Lindau, neoplazia endocrina multipla tip 2 (MEN-2) si sindromul paragangliom ereditar. Mutaţiile liniei germinale în RET, VHL, SDHx şi altele reprezintă aproximativ 30-40% din cazurile de feocromocitoame şi paraganglioame izolate.

Feocromocitomul este de obicei diagnosticat prin demonstrarea unor concentraţii anormal de mari de catecolamine sau produse de degradare a acestora în urină sau plasmă. Creşterile concentraţiilor plasmatice de metanefrină şi normetanefrine sunt mai mari şi mai consistente decât creşterile de catecolamine plasmatice. Administrarea de clonidină, 0,3 mg pe cale orală, poate fi folosită şi pentru a diferenţia pacienţii cu feocromocitom de cei cu hipertensiune arterială esenţială. Clonidina suprimă în mod normal activitatea sistemului nervos simpatic şi scade substanţial nivelurile plasmatice de norepinefrină, reducând tensiunea arterială. Cu toate acestea, la pacienţii cu feocromocitom, clonidina are un efect redus sau deloc asupra tensiunii arteriale sau asupra nivelului de catecolamine în plasmă, deoarece aceste tumori se comportă autonom.

Ca tumoră a ţesutului medular suprarenal, un feocromocitom produce simptome de exces de catecolamine. Anxietatea, durerile de cap şi palpitaţiile sunt efecte directe ale secreţiei de catecolamine; pierderea în greutate este secundară unuia dintre efectele metabolice ale catecolaminelor circulante excesive. Acestea includ o creştere a ratei metabolice bazale şi o creştere a glicolizei şi glicogenolizei, ceea ce duce la hiperglicemie şi glicozurie.

CAZUL 67

Acest pacient are probabil acalazie, o afecţiune în care sfincterul esofagian inferior nu se relaxează corespunzător. În condiţii normale, sfincterul esofagian inferior este un inel de 3-4 cm de muşchi neted care este contractat, sub stimulare de aport colinergic vagal. Când se iniţiază o înghiţire, fibrele inhibitoare vagale permit sfincterului să se relaxeze, astfel încât bolusul de mâncare să poată trece în stomac. În acalazie, are loc o degenerare a plexului mienteric şi o pierdere a neuronilor inhibitori care permit această relaxare. Prin urmare, sfincterul rămâne bine închis. Disfuncţia neuronală se poate extinde şi mai mult în sus, de asemenea, în esofag, iar peristaltismul esofagian eficient este adesea pierdut.

Injectarea toxinei botulinice în sfincterul esofagian inferior al pacienţilor cu acalazie diminuează căile excitatorii responsabile de contracţia tonică a sfincterului şi permite relaxarea parţială a acestuia.

Închiderea strânsă a sfincterului esofagian inferior în acalazie poate duce la o dilatare a porţiunii inferioare a esofagului şi la depozitarea a până la 1 L de material acolo. Acest material se poate infecta şi poate fi aspirat în plămâni. De asemenea, poate provoca ulceraţii ale mucoasei esofagiene şi chiar perforaţii sau rupturi.

CAZUL 68

Acest pacient pare să sufere de esofagită de reflux. În mod normal, sfincterul esofagian inferior contractat tonic oferă o barieră eficientă împotriva refluxului de acid din stomac înapoi în esofag. Aceasta este întărită de undele peristaltice esofagiene secundare ca răspuns la relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. Eficacitatea acestei bariere poate fi alterată de pierderea tonusului sfincterului esofagian inferior, o frecvenţă crescută a relaxărilor tranzitorii, pierderea peristaltismului secundar după o relaxare tranzitorie, creşterea volumului sau presiunii stomacului sau creşterea producţiei de acid, toate acestea pot face ca refluxul acidului gastric să fie suficient pentru a provoca durere sau eroziune. Refluxul recurent poate deteriora mucoasa, ducând la inflamaţie, de unde şi termenul „esofagită de reflux". Refluxul recurent în sine predispune la reflux suplimentar deoarece cicatrizarea care apare odată cu vindecarea epiteliului inflamat face ca sfincterul esofagian inferior să fie progresiv mai puţin competent ca barieră.

Mulţi factori, cum ar fi alegerile ei alimentare (de exemplu, ciocolata), medicamentele precum benzodiazepinele şi fumatul scad tonusul sfincterului esofagian inferior, ducând la refluxul conţinutului gastric bogat în acid în lumenul esofagian. Acest proces este exacerbat noaptea când se culcă la culcare.

Cea mai frecventă complicaţie este dezvoltarea stricturii la nivelul esofagului distal. Obstrucţia progresivă, iniţial la alimente solide şi mai târziu la lichide, se prezintă ca disfagie. Alte complicaţii ale refluxului recurent includ hemoragia sau perforaţia; răguşeală, tuse sau respiraţie şuierătoare; şi pneumonie ca urmare a aspirării conţinutului gastric în plămâni, în special în timpul somnului. Studiile epidemiologice sugerează că fumatul de ţigară şi abuzul de alcool asociate cu reflux recurent duc la o modificare a epiteliului esofagian de la histologie scuamoasă la histologie columnară, denumit esofag Barrett. În 2-5% din cazuri, esofagul Barrett duce la dezvoltarea adenocarcinomului esofagian.

CAZUL 69

Secreţia acidă excesivă sau diminuarea apărării mucoasei predispun la dezvoltarea bolii acido-peptice, în special ulcerul gastric. Se crede că majoritatea ulcerelor gastrice sunt legate de afectarea apărării mucoasei, deoarece capacitatea de secretare a acidului şi a pepsinei a unor pacienţi afectaţi este normală sau chiar sub normal. S-a propus ca defectele de motilitate să contribuie la dezvoltarea ulcerului gastric în cel puţin trei moduri: (1) printr-o tendinţă a conţinutului duodenal de a reflux înapoi printr-un sfincter piloric incompetent (acizii biliari din materialul de reflux duodenal acţionează ca un iritant şi pot contribui important la o diminuare a barierei mucoasei împotriva acizilor şi pepsiei); (2) prin golirea întârziată a conţinutului gastric, inclusiv a materialului de reflux, în duoden; şi (3) prin golirea gastrică întârziată şi, prin urmare, retenţia alimentară, rezultând secreţia de gastrină crescută şi producţia de acid gastric. Nu se ştie dacă aceste defecte de motilitate sunt o cauză sau o consecinţă a formării ulcerului gastric. Ischemia mucoasei poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea unui ulcer gastric (vezi răspunsul B). Au fost identificate subseturi de pacienţi cu ulcer gastric cu fiecare dintre aceste defecte. Astfel, factorii de risc (ingestia de AINS, fumatul, stresul psihologic, infectia cu H pylori) care au fost asociati cu ulcerul gastric actioneaza probabil prin diminuarea unuia sau mai multor mecanisme de aparare a mucoaselor.

Se ştie că prostaglandinele cresc fluxul sanguin al mucoasei, precum şi secreţia de bicarbonat şi mucus şi stimulează repararea şi reînnoirea celulelor mucoase. Astfel, deficienţa acestora, rezultată din ingestia de AINS sau alte insulte, poate predispune la gastrită şi ulcer gastric, precum şi reducerea secreţiei de bicarbonat sau mucus din alte cauze.

H pylori poate provoca boală acido-peptică prin mecanisme multiple, inclusiv alterarea transducţiei semnalului, ducând la creşterea inflamaţiei, creşterea secreţiei de acid şi diminuarea apărării mucoasei. De asemenea, poate afecta apoptoza în tractul gastrointestinal. În ciuda ratei mari de asociere a inflamaţiei cu infecţia cu H pylori, rolul important al altor factori este indicat de faptul că doar aproximativ 15% dintre persoanele infectate cu H pylori dezvoltă vreodată un ulcer semnificativ clinic. Aceşti alţi factori (atât genetici, cât şi de mediu, cum ar fi fumatul) trebuie să ţină cont de variaţiile individuale şi sunt importanţi din punct de vedere fiziopatologic. Cu toate acestea, rolul H pylori este de o importanţă clinică deosebită deoarece, dintre pacienţii care dezvoltă boală acido-peptică, cei mai mulţi au infecţie cu H pylori. Mai mult, tratamentul care nu eradica H pylori este asociat

cu recurența rapidă a bolii acido-peptice la majoritatea pacienților. Studiile recente au asociat, de asemenea, diferite tulpini de Hpylori cu diferite forme și grade de boală acido-peptică și au implicat infecția cu Hpylori în dezvoltarea cancerelor tractului gastrointestinal. Pietrele de temelie ale terapiei pentru acest pacient includ întreruperea ibuprofenului, inițierea inhibitorilor pompei de protoni pentru a scădea producția de acid și inițierea antibioticelor pentru a trata infecția cu H pylori.

CAZUL 70

Golirea gastrică normală este influențată parțial de sistemul nervos enteric intrinsec și de controlul său autonom. Aceste sisteme sunt compromise de diabetul zaharat de lungă durată și de neuropatia sa autonomă asociată.

Este probabil ca nivelul crescut al glicemiei de la acest pacient să se datoreze respectării slabe la regimul medical. Acest lucru este susținut de 6 luni de agravare a neuropatiei periferice. Gastropareza nou diagnosticată poate, totuși, complica încercările de îmbunătățire a controlului glicemiei.

Cauza diareei sale poate fi multifactorială. Contracțiile pilorice prost coordonate pot duce la intrarea în duoden a unui bolus prea mare de chim, care este gestionat ineficient de intestinul subțire. Rezultate malabsorbție, ducând la diaree. Această malabsorbție predispune, de asemenea, la creșterea excesivă a bacteriilor, care îi poate agrava și mai mult diareea.

CAZUL 71

Mulți factori sunt implicați în formarea calculilor biliari, dar aceștia pot fi împărțiți în factori care afectează compoziția bilei și factori care afectează motilitatea vezicii biliare. Factorii care afectează litogenitatea bilei includ conținutul de colesterol; prezența factorilor de nucleare, prostaglandine și estrogen; rata de formare a bilei; și rata de absorbție a apei și a electroliților. Motilitatea vezicii biliare joacă, de asemenea, un factor major. De obicei, bila nu rămâne în vezica biliară suficient de mult pentru a forma un calcul biliar, dar se poate întâmpla dacă apare staza.

La femeile aflate în premenopauză, nivelurile ridicate de estrogeni seric promovează formarea calculilor biliari în două moduri: estrogenii cresc concentrația de colesterol a bilei și scad motilitatea vezicii biliare. Staza biliară și creșterea concentrației sale de colesterol permit formarea calculilor biliari.

Un calcul biliar se poate bloca în canalul cistic, obstrucționând golirea vezicii biliare. Acest lucru poate duce la inflamarea (colecistita) și infectarea conținutului static (empiem) al vezicii biliare. Dacă nu sunt tratate, o astfel de inflamație și infecție poate duce la necroză a vezicii biliare și sepsis. Dacă un calcul biliar devine blocat în canalul biliar comun, poate provoca icter obstructiv cu o creștere a nivelului de bilirubină seric. Dacă se încadrează mai departe de-a lungul căii biliare comune și blochează canalul pancreatic lângă sfincterul lui

Oddi, poate provoca pancreatită acută, poate pentru că enzimele digestive ale pancreasului sunt prinse în canalul pancreatic şi provoacă inflamaţie în pancreas.

CAZUL 72

Intoleranţa la lactoză este cea mai frecventă problemă a digestiei carbohidraţilor. Rezultă în principal din reducerea activităţii lactază de la marginea periei intestinale la adulţi. Lactaza este exprimată în mod normal la niveluri ridicate în jejunul la nou-născuţi şi sugari. În multe părţi ale lumii, nivelurile de lactază sunt reduse treptat după înţărcare. Cu toate acestea, nivelurile de lactază nu scad semnificativ la populaţiile în care produsele lactate reprezintă o parte importantă a dietei adulţilor. Activitatea lactază limitează viteza digestia lactozei la majoritatea adulţilor din alte regiuni ale lumii.

Carbohidraţii, care sunt prezenţi în principal în dietă ca polizaharide şi dizaharide, trebuie digeraţi în monozaharide pentru absorbţie. Dacă lactază este deficitară, lactoza nedigerată nu este absorbită. Lactoza neabsorbită reţine apa în lumen pentru a menţine osmolalitatea chimului echivalentă cu cea a plasmei. Această retenţie de lichid provoacă dureri abdominale (crampe), greaţă şi diaree. Fermentarea bacteriană a lactozei în intestinul subţire distal şi colonul exacerbează şi mai mult aceste simptome.

CAZUL 73

Boala Crohn este o enterită regională care afectează în primul rând ileonul distal şi colonul, dar poate afecta tractul gastro-intestinal de la gură la anus, aşa cum este demonstrat de ulcerele aftoase orale semnificative observate la acest pacient.

Patogenia bolii Crohn rămâne neclară. S-a speculat că mulţi factori contribuie la dezvoltarea bolii Crohn, inclusiv microorganisme (bacterii şi viruşi), factori dietetici, factori genetici, răspunsuri imune defectuoase şi factori psihosociali. Asocierea bolii Crohn cu alte tulburări ereditare cunoscute, cum ar fi fibroza chistică şi spondilita anchilozantă, este o dovadă indirectă a unei componente genetice. Intestinul normal este capabil să moduleze răspunsurile inflamatorii sincere la bombardarea constantă cu antigene dietetice şi microbiene în lumen. Această modulare poate fi defectuoasă în boala Crohn, ducând la inflamaţie necontrolată.

A existat recent un interes considerabil pentru rolul citokinelor, cum ar fi interleukinele şi TNF, în boala Crohn. Profilurile de citokine din categoria TH1 au fost implicate în boala Crohn. Şoarecii care nu au IL-10 au un profil de citokină TH1 şi dezvoltă o inflamaţie a intestinului asemănătoare bolii Crohn. Anticorpii monoclonali împotriva TNF reduc inflamaţia la animalele şi oamenii afectaţi.

Inflamaţia acută şi cronică determină un curs clinic recidivant şi remisiv. Complicaţii precum obstrucţia intestinului subţire pot apărea ca urmare a inflamaţiei active sau, mai frecvent, a stricturii fibrotice cronice. Fistulizarea, abcesele, boala perianală, carcinomul şi malabsorbţia sunt alte complicaţii cunoscute ale bolii Crohn.

Manifestările extraintestinale includ artrita migratorie; tulburări inflamatorii ale pielii, ochilor şi mucoaselor; calculi biliari din malabsorbţia sărurilor biliare din ileonul terminal; şi nefrolitiază din creşterea absorbţiei oxalaţilor. Amiloidoza este o complicaţie gravă a bolii Crohn, la fel ca şi boala tromboembolă.

CAZUL 74

Pacientul are probabil colită ulceroasă. Această afecţiune se caracterizează prin episoade multiple de diaree cu sânge care durează câteva săptămâni în absenţa infecţiei intestinale şi prin colită continuă care se extinde de la rect la sigmoid.

Colita ulceroasă răspunde, de asemenea, la terapia care utilizează anticorpi monoclonali împotriva factorului de necroză tumorală a citokinelor inflamatorii a (TNFa). Această terapie cu anticorpi monoclonali este acum utilizată în mod obişnuit pentru a trata pacienţii cu boală moderată până la severă, deoarece profilul său beneficiu-risc este mai bun decât cel al glucocorticoizilor. Mai mult, această clasă de agent de economisire a corticosteroizilor poate fi utilizată pe termen lung pentru a menţine remisiunea clinică. Terapiile mai noi şi în curs de dezvoltare pentru boala inflamatorie intestinală includ cele care vizează citokinele (interleukina-23), kinazele de semnalizare inflamatorie (Janus kinaza [JAK]) şi traficul de celule (integrine şi molecule de adeziune).

Pacienţii cu colită ulceroasă prezintă un risc crescut de adenocarcinom colonic care creşte odată cu durata bolii. Prin urmare, aceşti pacienţi au nevoie de screening colonoscopic mai frecvent pentru cancerul de colon. Boala cronică poate afecta, de asemenea, musculara propria, rezultând o zonă a colonului cu pereţi subţiri, dilatată şi slab mobilă, care este susceptibilă la ruptură (megacolon toxic).

CAZUL 75

Boala diverticulară (diverticuloza) afectează frecvent pacienţii în vârstă şi este cauzată de hernia mucoasei şi submucoasei prin stratul muscular al colonului. Există atât anomalii structurale, cât şi funcţionale care contribuie la dezvoltarea acestuia. Integritatea structurală a stratului muscular poate fi compromisă de ţesutul conjunctiv anormal. Anormalitatea funcţională poate implica dezvoltarea unui gradient de presiune între lumenul colonului şi spaţiul peritoneal, care rezultă din contracţiile viguroase ale peretelui necesare pentru a propulsa scaunul prin colon. Sunt create presiuni mai mari pentru a compensa aportul slab de fibre alimentare care afectează volumul normal al scaunului. Datele epidemiologice susţin această afirmaţie deoarece incidenţa bolii diverticulare a crescut odată cu dependenţa societăţii noastre de alimente sărace în fibre şi constipaţia în consecinţă.

Opioidele pentru controlul durerii abdominale trebuie evitate deoarece cresc direct presiunea intraluminală şi pot creşte riscul de perforare.

Există două complicaţii importante ale diverticulozei. Sângerarea diverticulară din arterele intramurale care se rup în diverticuli este o cauză frecventă a sângerării tractului

gastrointestinal inferior la vârstnici. Diverticulita, aşa cum se observă la acest pacient, se datorează unei zone focale de inflamaţie în peretele unui diverticul, ca răspuns la iritaţia de la materialul fecal reţinut. Febra, durerile abdominale şi diareea sau constipaţia sunt de obicei prezente. Infecţia locală poate evolua către un abces cu sau fără perforaţie, necesitând intervenţie chirurgicală.

CAZUL 76

Această pacientă are probabil sindromul de colon iritabil, deoarece are cele trei simptome clasice: dureri abdominale crampe, constipaţie şi diaree alternante şi balonare. De asemenea, are rezultate normale de laborator şi de colonoscopie. Debutul sindromului de colon iritabil după o criză de gastroenterită este frecvent.

Sindromul intestinului iritabil este o afecţiune complexă şi nu bine înţeleasă. Pacienţii afectaţi au motilitate intestinală scăzută împreună cu sensibilitate crescută la durerea intestinală, cunoscută şi sub numele de hiperalgezie viscerală. Ambele pot rezulta din modificări ale sistemelor nervoase intrinsec şi extrinsec ale intestinului. Disbioza (dezechilibrul) microbian este o altă etiologie potenţială importantă. O ipoteză este că inflamaţia intestinală de la o infecţie sau o altă insultă are ca rezultat aceste modificări ale sistemului nervos intestinal, care, la rândul lor, duc la motilitatea, secreţia şi senzaţia intestinală alterate.

CAZUL 77

Hepatita acută este un proces inflamator care provoacă moartea celulelor hepatice, care poate fi iniţiată prin infecţie virală sau, în acest caz, prin expunere toxică. Medicamentele eliberate pe bază de prescripţie medicală şi medicamentele fără prescripţie medicală sunt incitatoare obişnuite a leziunii hepatice acute şi pot fi împărţite în toxicitate predictibilă, legată de doză (de exemplu, acetaminofen) şi reacţii imprevizibile, idiosincratice, cum sunt cele care apar cu izoniazida. Izoniazida este o cauză rară, dar importantă a hepatitei acute şi, la indivizii susceptibili, se poate datora unei predispoziţii genetice la anumite căi de metabolizare a medicamentelor care creează intermediari toxici. Reacţiile sinergice dintre medicamente au fost, de asemenea, implicate în insuficienţa hepatică acută. Recuperarea normală a funcţiei hepatice urmează în mod obişnuit întreruperea promptă a agentului infracţional.

Constatările histologice în hepatita acută includ degenerarea focală a celulelor hepatice şi necroza, inflamaţia portală cu infiltrare a celulelor mononucleare, proeminenţa căilor biliare şi colestaza. Mai rar, hepatita acută poate duce la necroză hepatică de trecere. Arhitectura lobulară normală este în mare măsură restaurată în faza de recuperare. Rareori, în necroza hepatică masivă (<1% dintre pacienţi), ficatul devine mic, micşorat şi moale.

Icterul pielii şi sclera icterică la examenul fizic sugerează hiperbilirubinemie din colestaza intrahepatică cauzată de leziunea hepatică acută. Ca urmare, bilirubina conjugată este inadecvat excretată în bilă, explicând apariţia scaunelor de culoarea argilei. Bilirubina conjugată este, de asemenea, extrudată din hepatocite în fluxul sanguin, iar metaboliţii săi

solubili în apă sunt excretaţi de rinichi, întunecând urina. Aceste modificări ale scaunului şi urinei preced adesea icterul evident clinic. Îngălbenirea pielii reflectă acumularea metaboliţilor bilirubinei insolubili în apă şi de obicei nu este apreciată la examinare până când bilirubina seric creşte peste 2,5 mg/dL.

CAZUL 78

Acest pacient are infecţie cronică cu hepatită B. Absenţa episoadelor acute recurente şi a implicării extrahepatice sugerează o infecţie cronică persistentă. Alţi markeri histologici, serologici şi autoimuni sunt de ajutor pentru a determina mai precis dacă infecţia cu hepatita B este o infecţie cronică persistentă sau cronică activă.

Aproximativ 5% dintre pacienţii infectaţi acut cu hepatita B vor genera un răspuns imun care nu reuşeşte să cureţe ficatul de virus, ducând la o stare cronică de purtător. Două treimi dintre aceşti pacienţi vor dezvolta infecţie cronică persistentă caracterizată printr-un curs relativ benign şi o evoluţie rară spre ciroză. O treime va dezvolta boala cronica activa marcata de modificari histologice, cum ar fi necroza fragmentata, inflamatia portala, arhitectura lobulara distorsionata si fibroza. Pacienţii cu hepatită cronică activă prezintă un risc mai mare de progresie spre ciroză şi, independent de acest risc, sunt predispuşi la carcinom hepatocelular.

Suprainfectia cu hepatita D creste probabilitatea aparitiei hepatitei cronice active peste cea care urmeaza de obicei infectiei izolate cu hepatita B. Coinfecţia este asociată cu o incidenţă ridicată a insuficienţei hepatice fulminante.

Leziunile mediate de imun sunt susţinute de rezultatele biopsiei hepatice care demonstrează inflamaţia cu infiltrare limfocitară. ADN-ul viral se integrează în genomul celulei infectate, iar antigenele virale sunt exprimate pe suprafaţa asociată cu determinanţii HLA de clasa I, rezultând citotoxicitate limfocitară. Gradul de vătămare este în mare măsură legat de replicarea virală şi de răspunsul imun al gazdei.

CAZUL 79

Etanolul are atât efecte toxice directe, cât şi indirecte asupra ficatului. Efectele sale directe ale leziunilor hepatice pot rezulta din fluiditatea crescută a membranelor biologice şi perturbarea rezultată a funcţiilor celulare. Efectele sale indirecte pot rezulta din oxidarea etanolului la acetaldehidă şi apoi la acetat, ceea ce duce la promovarea sintezei acizilor graşi. Acetaldehida poate fi, de asemenea, o toxină directă către hepatocite. În plus, etanolul poate modifica modelul expresiei genelor, rezultând o sensibilitate crescută la alte toxine. Stresul oxidativ din ficat care duce la deteriorarea hepatocitelor şi răspunsul imun poate propaga leziuni suplimentare. Alte mecanisme moleculare declanşate de etanol şi implicate în dezvoltarea bolii hepatice alcoolice includ (1) inducerea stresului oxidativ cu afectarea mitocondrială rezultată; (2) activarea necrozei hepatocitelor programate; (3) dezvoltarea hipoxiei pericentrale; (4) perturbarea microbiomului intestinal; şi (5) alterarea epiteliului intestinal care are ca rezultat o permeabilitate crescută şi afluxul de lipopolizaharide în ficat, care, la rândul lor, poate provoca inflamaţie sistemică şi declanşează căi apoptotice.

Hipertensiunea portală este parţial responsabilă pentru multe dintre complicaţiile cirozei, inclusiv ascită aparentă clinic, un semn al bolii hepatice asociate cu supravieţuirea slabă pe termen lung. Deşi nicio ipoteză nu poate explica patogeneza acesteia, hipertensiunea portală şi retenţia renală inadecvată de sodiu sunt elemente importante ale oricărei teorii. Hipertensiunea portală modifică arhitectura hepatocelulară, ducând la creşterea rezistenţei vasculare intrahepatice. Aceasta creşte presiunile sinusoidale transmise venei porţii şi altor paturi vasculare. Rezultă splenomegalie şi şunturi portal-sistemică. Vasodilatatoarele, cum ar fi oxidul nitric, sunt îndepărtate de ficat şi nu sunt eliminate din circulaţie, rezultând vasodilataţie arteriolară periferică. Scăderea perfuziei arterei renale din această vasodilataţie este percepută ca un deficit de volum intravascular de către rinichi, încurajând resorbţia de sodiu şi apă. Prin copleşirea presiunii oncotice, creşterea presiunii hidrostatice din retenţia de lichid în vena portă are ca rezultat formarea ascitei. Depăşind capacitatea de drenaj limfatic, ascita se acumulează în peritoneu.

Splenomegalia şi hipersplenismul sunt consecinţe directe ale presiunii venoase portale crescute. Trombocitopenia şi anemia hemolitică apar atât ca urmare a sechestrării acestor elemente formate de către splină, cât şi a efectului depresiv al alcoolului asupra măduvei osoase. Echimozele frecvente şi timpul de protrombină crescut la acest pacient evidenţiază coagulopatia observată în ciroză şi boli hepatice cronice. Ca urmare a excreţiei inadecvate a bilei, există o absorbţie afectată a vitaminei K liposolubile, o vitamină necesară pentru activarea factorilor specifici de coagulare. În plus, sinteza hepatică inadecvată a altor factori de coagulare provoacă o coagulopatie.

CAZUL 80

Boala tractului biliar este o cauză frecventă a pancreatitei acute. Se presupune că evenimentul instigator este o obstrucţie a bilei comune şi a canalelor pancreatice principale de către un calcul biliar blocat în ampula lui Vater. Leziunile parenchimatoase pot fi cauzate de refluxul local al bilei sau al conţinutului duodenal. S-a propus, de asemenea, că inflamaţia este cauzată de toxine bacteriene sau acizi biliari liberi transportaţi de la vezica biliară la pancreas prin limfatice.

Deşi coledocolitiaza pare a fi cauza cea mai probabilă a pancreatitei acute a acestui pacient, trebuie luate în considerare alte cauze; de exemplu, consumul de alcool, infecţii (virale, bacteriene, parazitare), medicamente concomitente, intervenţii chirurgicale recente, boală reumatologică comorbidă, pancreatită autoimună şi pancreatită ereditară. Studiile de laborator, cum ar fi un panou seric de calciu şi lipide, inclusiv trigliceride, ar fi de ajutor pentru a exclude cauze metabolice importante ale pancreatitei. De remarcat, totuşi, cauza pancreatitei rămâne neclară, în ciuda examinării în aproximativ 15-25% din cazuri. Pentru a ajuta la ghidarea prognosticului, criteriile Ranson necesită o evaluare a numărului de globule albe, glucozei serice, LDH şi AST.

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) poate fi cauzat, parţial, de enzimele pancreatice activate, cum ar fi fosfolipazele circulante, care sunt eliberate sistemic şi interferează cu funcţia normală a surfactantului pulmonar. În plus, eliberarea sistemică a

ambelor familii CC şi CXC de citokine şi endotoxină, care începe la scurt timp după debutul durerii şi atinge vârful 36-48 de ore mai târziu, corespunde temporal cu declinul clinic profund observat.

În special, substanţa P, neurokinina-1 şi factorul de activare a trombocitelor (PAF) sunt implicate în răspunsurile proinflamatorii observate în leziunile pulmonare acute asociate pancreatitei. Nivelurile serice crescute de IL-6 au fost asociate cu severitatea leziunii pulmonare în pancreatita acută, un efect mediat de activarea NFkB în celulele acinare pancreatice. IL-6 şi alte căi de semnalizare inflamatorie se pot dovedi a fi ţinte terapeutice adecvate în pancreatita acută severă, deşi până în prezent nu s-au găsit agenţi terapeutici eficienţi în studiile clinice.

CAZUL 81

Alcoolismul este cea mai frecventă cauză a pancreatitei cronice, reprezentând 70-80% din cazuri. Riscul este direct legat de durata şi cantitatea de alcool consumată, dar, de fapt, doar 5-10% dintre băutorii intensi dezvoltă boala. Dovezile epidemiologice recente identifică fumatul ca un puternic factor de risc independent pentru dezvoltarea pancreatitei cronice. În plus, expunerea la tutun pare să aibă o relaţie dependentă de doză cu incidenţa acestuia. Numărul de ţigări fumate zilnic, precum şi durata expunerii la fumul de tutun par a fi factori de risc importanţi. În sfârşit, combinaţia dintre consumul semnificativ de alcool şi fumatul de ţigară creşte riscul de pancreatită cronică.

Se crede că etanolul provoacă secreţia de proteine pancreatice insolubile care calcifiază şi oclud ductul pancreatic. Aceasta are ca rezultat fibroza progresivă şi distrugerea ulterioară a ţesutului glandular. În plus, deficienţele de antioxidanţi dietetici, cum ar fi zincul şi seleniul, pot duce la acumularea de radicali liberi toxici. Spre deosebire de alte forme de pancreatită cronică, boala cronică legată de alcool poate evolua din mai multe episoade de pancreatită acută severă.

Inhibitorii pompei de protoni pot fi folositori în terapia adjuvantă împreună cu înlocuirea enzimelor pancreatice prin scăderea secreţiei de acid gastric postprandial, frecvent întâlnită la pacienţii cu insuficienţă pancreatică severă.

CAZUL 82

Deoarece lipaza pancreatică este esenţială pentru digestia grăsimilor, absenţa acesteia duce la steatoree (apariţia scaunelor grase, voluminoase, de culoare deschisă). Pe de altă parte, deşi amilaza pancreatică şi tripsina sunt importante pentru digestia carbohidraţilor şi proteinelor, alte enzime din sucul gastric şi intestinal pot compensa de obicei pierderea acestora. Astfel, pacienţii cu insuficienţă pancreatică prezintă rareori digestie incorectă a carbohidraţilor şi proteinelor (pierderea de azot).

În cazurile severe de malabsorbţie a grăsimilor, pot apărea deficienţe ale vitaminelor liposolubile (vitaminele A, D, E şi K) şi necesită suplimentarea parenterală. Diareea rezultă din acţiunea cathartică a acizilor graşi hidroxilaţi. Aceşti acizi graşi inhibă absorbţia de

sodiu şi apă de către colon. Hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalacia, osteopenia (densitate minerală osoasă scăzută) şi osteoporoza pot apărea atât din deficienţa vitaminei D liposolubilă, cât şi din legarea calciului alimentar de acizii graşi neabsorbiţi, formând complexe calciu-grăsimi insolubile (săpunuri) în intestine. Aceste săpunuri împiedică, de asemenea, legarea normală a oxalatului alimentar de calciu. Oxalatul alimentar rămâne în soluţie şi este absorbit din colon, provocând hiperoxalurie şi predispunând la nefrolitiază. Aproximativ 40% dintre pacienţii cu insuficienţă pancreatică demonstrează o malabsorbţie a vitaminei B12 (cobalamină), deşi manifestările clinice ale deficienţei de vitamina B12 (anemie, degenerarea subacută combinată a măduvei spinării şi demenţa) sunt rare. Malabsorbţia vitaminei B12 pare să rezulte din degradarea redusă de către proteazele pancreatice a complexelor normale ale vitaminei B12 şi proteinei sale de legare (proteina R), rezultând în vitamina B12 mai puţin liberă să se lege de factorul intrinsec din intestinul subţire. În cele din urmă, malabsorbţia de lungă durată duce la catabolismul proteinelor şi, în consecinţă, pierderea în greutate, pierderea musculară, oboseala şi edem. Uneori, pierderea în greutate apare la pacienţii cu pancreatită cronică, deoarece mâncatul le exacerba durerea abdominală sau pentru că narcoticele folosite pentru a controla durerea provoacă anorexie.

CAZUL 83

O vezică biliară palpabilă în cadranul superior drept este denumită legea Courvoisier. O vezică biliară palpabilă face ca litiaza biliară a căii biliare comune să fie mai puţin probabilă decât carcinomul pancreasului, deoarece calculii biliari de obicei duc la inflamaţie şi cicatrici ulterioare, ducând la o vezică biliară micşorată, nu destinsă.

Adenocarcinoamele pancreasului se pot prezenta cu anemie, boala tromboembolica migratoare sau coagulare intravasculara diseminata. Coagulopatiile pot fi legate de tromboplastinele eliberate în secreţiile mucinoase ale adenocarcinomului.

Factorii de prognostic clinic includ dimensiunea tumorii, localizarea, stadiul clinic, metastaza ganglionilor limfatici, tipul de intervenţie chirurgicală, anemia care necesită transfuzie de sânge, starea de performanţă şi radioterapie adjuvantă. Prognosticul general prost (supravieţuirea la 5 ani <5% şi doar 15-20% dintre pacienţii supuşi rezecţiilor tumorale curative trăind peste 5 ani) poate fi atribuit în primul rând stadiului avansat al bolii în momentul în care aceasta se prezintă clinic, ritmului rapid de expansiune locală a tumorii şi diseminarea sistemică precoce.

CAZUL 84

Rezumatul clinic şi valorile crescute ale creatinkinazei sugerează necroza tubulară acută (ATN) indusă de rabdomioliză. Leziunile prin zdrobire eliberează mioglobina în fluxul sanguin care precipită în tubii renali, provocând toxicitate intrarenală şi insuficienţă ulterioară. Cu acest defect de bază, terapia cu antibiotice poate exacerba situaţia sau poate induce o nefrită interstiţială inflamatorie separată. Absenţa hipotensiunii documentate face

ca ATN mediată de ischemie să fie mai puţin probabilă. Astfel, pacientul are o cauză intrarenală de leziune renală acută.

Pe lângă mecanismul intrarenal probabil al bolii, ea poate avea, de asemenea, o cauză prerenală, ca urmare a deshidratării prin capcană sau a unui aport oral slab. Pentru a distinge între aceste două posibilităţi, se poate calcula excreţia fracţionată de sodiu. Excreţia fracţionată de sodiu, FENa+, derivată din măsurarea urinei şi a sodiului şi creatininei plasmatice, reflectă capacitatea rinichiului de a genera o urină concentrată. Această funcţie se pierde în esenţă în cazul necrozei tubulare acute, iar osmolaritatea urinei pacientului este probabil mai mică de 350 mOsm/L. Mai frecvent, în cazul ATN indus de mioglobinurie, FENa+ ei ar fi mai mare de 2%; cu toate acestea, s-a observat că FENa+ este mai mică de 1% în unele cazuri de rabdomioliză.

Elementele de bază ale tratamentului implică menţinerea unei diureze alcaline viguroase pentru a preveni precipitarea mioglobinei în tubuli şi ajustarea antibioticelor eliminate renal pentru a preveni nefrotoxicitatea ulterioară.

CAZUL 85

Această pacientă suferă probabil de osteoporoză, accelerată de insuficienţa renală de bază. Patogenia bolii osoase este multifactorială.

Calciul este slab absorbit din intestin din cauza scăderii nivelurilor de vitamina 1,25-(QH)2D3 generate pe cale renală. Hipocalcemia rezultă şi este în continuare exacerbată de nivelurile ridicate ale fosfatului seric din cauza excreţiei afectate de fosfat de către rinichi. Calciul seric scăzut şi hiperfosfatemia declanşează secreţia de PTH, care epuizează calciul osos şi contribuie la osteomalacie şi osteoporoză. De asemenea, sunt implicate scăderea reacţiei osoase la vitamina D3 şi acidoza metabolică cronică.

Oboseala uşoară este adesea atribuită unei agravări normocrome, anemie normocitară observată în boala cronică de rinichi. Acest lucru se întâmplă în principal din cauza sintezei afectate de eritropoietina de către rinichi şi, prin urmare, scăderii eritropoiezei. Pentru ameliorarea simptomelor, eritropoietina exogenă începe să crească hematocritul cu 25-28%, de obicei observată la pacienţii cu boli renale cronice.

O frecare pericardică sugerează pericardită legată de uremie. Se crede că acest lucru se întâmplă din cauza toxinelor uremice care irită şi inflamează pericardul. Absenţa acestei constatări, lipsa asterixisului şi menţiunea clară sugerează că, în ciuda bolii cronice de rinichi subiacente, pacientul nu prezintă dovezi de uremie în acest moment.

CAZUL 86

Glomerulonefrita poststreptococică rezultă dintr-o infecţie a pielii cu o tulpină nefritogenă de streptococ de grup A (p-hemolitic), cum ar fi tipul 12. Debutul brusc al hematuriei (urină „de culoarea cola"), edemului şi grade variabile de hipertensiune arterială apar cel mai

frecvent la 7-14 zile după streptococi sau streptococi sporiţi sau sporiţi. Leziunile glomerulare semnificative pot duce la progresia rapidă la oligurie şi leziuni renale acute.

Infecţiile bacteriene pot provoca leziuni glomerulare prin depunerea de complexe anticorp-antigen. Cu toate acestea, vasculita nu apare în contextul tuturor infecţiilor. Mai degrabă, depunerea subendotelială a complexelor imune este necesară pentru a deteriora nefronii foarte vascularizaţi prin fixarea complementului (aceasta explică nivelurile serice măsurate) şi prin activarea celulelor mielomonocitare. Depunerea acestor complexe poate avea loc numai în prezenţa antigenelor în exces pentru a face complexele solubile, permiţându-le accesul în spaţiul subendotelial şi permiţându-le să provoace leziuni.

Această tulburare este de obicei autolimitată; 95% dintre indivizi îşi revin funcţiei renale normale în decurs de 2 luni de la debut. Pe măsură ce titrurile de anticorpi cresc, formarea complexului imun scade, iar complexele solubile sunt în cele din urmă eliminate cu condiţia ca administrarea antigenului să nu fie susţinută. Tratarea substraturilor infecţioase subiacente poate grăbi rezolvarea glomerulonefritei.

CAZUL 87

Pacienţii cu sindrom nefrotic prezintă hipoalbuminemie şi presiunile oncotice plasmatice profunde scăzute din cauza pierderii proteinelor serice în urină. Aceasta duce la epuizarea volumului intravascular şi la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi a sistemului nervos simpatic. Secreţia de vasopresină este de asemenea crescută. Astfel de pacienţi au, de asemenea, răspunsuri renale modificate la peptida natriuretică atrială. În ciuda semnelor de supraîncărcare de volum, cum ar fi edem sau anasarca, pacienţii pot dezvolta semne de depleţie de volum intravascular, inclusiv sincopă, şoc şi leziune renală acută.

Boala cu modificări minime, după cum sugerează şi numele, este asociată cu puţine sau deloc modificări evidente la microscopia cu lumină, spre deosebire de alte subtipuri de glomerulonefrită asociate cu diferite grade de scleroză segmentară sau îngroşarea membranei bazale. Coloraţia prin imunofluorescenţă este în general neremarcabilă, în timp ce glomerulonefrita membranoasă este caracterizată prin IgG şi C3 depuse uniform de-a lungul anselor capilare. Cu toate acestea, modificările patologice sunt cele mai evidente la microscopia electronică, care dezvăluie obliterarea proceselor epiteliale ale piciorului şi perturbarea diafragmei fante. Boala cu modificări minime este de obicei observată la copii, dar atunci când este găsită la adulţi poate fi idiopatică sau poate urma o infecţie a tractului respirator superior, poate fi asociată cu tumori precum boala Hodgkin sau poate fi legată de reacţii de hipersensibilitate.

Hipercoagulabilitatea este o manifestare semnificativă clinic a sindromului nefrotic şi este cauzată de pierderea renală a proteinelor C şi S şi a antitrombinei, precum şi a nivelurilor serice crescute de fibrinogen şi lipide. Imobilizarea după o spitalizare prelungită pune acest pacient la un risc suplimentar de tromboză venoasă profundă.

CAZUL 88

Acest pacient prezintă primul episod de boală de calcul renal. Cel puţin 75% dintre calculii conţin calciu şi reflectă hipercalciuria idiopatică. Hiperparatiroidismul şi hiperuricozuria sunt alte cauze importante ale pietrelor de calciu. Alte tipuri de pietre sunt pietrele de acid uric, pietrele de cisteină şi pietrele de struvită. Dacă pacientul este capabil să colecteze o piatră trecută, o analiză a compoziţiei acesteia ar fi utilă pentru diagnosticarea subtipului şi adaptarea tratamentului.

După ce se obţine un control eficient al durerii, pacientul se poate întoarce acasă, iar nevoia de hidratare adecvată cu cel puţin 2 L/zi trebuie întărită. Hidratarea poate dilua substanţele necunoscute care predispun la formarea calculilor şi minimizează probabilitatea precipitării Ca2+ în nefron. Dietele bogate în proteine în formatorii de calculi cunoscuţi sunt nerecomandabile, deoarece predispun la nefrolitiaza de calciu recurentă. Acest lucru rezultă dintr-o creştere tranzitorie a resorbţiei de calciu din os şi o filtrare crescută prin nefron, ca răspuns la o încărcare proteică care stimulează RFG. O dietă bogată în sodiu trebuie evitată deoarece Na+ predispune la excreţia de Ca2+ şi creşte saturaţia uratului monosodic, care acţionează ca un nidus pentru formarea calculilor de oxalat de calciu. Restricţia de calciu alimentară nu este recomandată deoarece poate creşte absorbţia de oxalat şi, prin urmare, poate să nu scadă excreţia urinară de calciu. În cele din urmă, suplimentarea cu citrat poate fi luată în considerare datorită capacităţii citratului de a chela calciul în soluţie, formând complexe solubile spre deosebire de oxalatul sau fosfatul de calciu.

Fragmente de pietre din pelvisul renal care se desprind şi călătoresc în ureter produc sindromul dureros cunoscut sub numele de colica renală. În situaţia obstrucţiei acute, distensia la nivelul pelvisului renal, ureterului sau capsulei renale poate produce dureri care pot deveni destul de intense.

CAZUL 89

A. Hiperparatiroidismul primar reprezintă majoritatea cazurilor de hipercalcemie în ambulatoriu. Având în vedere natura cronică a simptomelor acestei femei şi istoricul de litiază renală recurentă, acesta este cel mai probabil diagnosticul. Cu toate acestea, în special la persoanele în vârstă, hipercalcemia malignităţii este o altă cauză importantă de luat în considerare. Medicamentele, în special litiul şi diureticele tiazidice, provoacă şi hipercalcemie. Alte cauze includ hipercalcemia hipocalciurică familială, tireotoxicoza, bolile granulomatoase, sindromul laptelui-alcalin şi insuficienţa suprarenală.

B. În hiperparatiroidismul primar există o secreţie excesivă de PTH în raport cu calciul seric. Acest lucru se datorează atât unei creşteri a masei celulelor paratiroidiene, cât şi unei sensibilităţi reduse la nivelurile de calciu seric, rezultând un defect reglator calitativ al secreţiei de PTH seric.

Gena PRAD1, care produce ciclina D1, a fost implicată în patogeneza hiperparatiroidismului primar. Ciclinele sunt proteine de reglare a ciclului celular. PRAD1 şi gena care codifică PTH sunt ambele localizate pe braţul lung al cromozomului 11. Are loc un eveniment de

inversare care duce la juxtapunerea domeniului de reglare 5' al genei PTH în amonte de gena PRAD1. Acest lucru duce la o transcriere reglată anormal a genei PRAD1 într-o manieră specifică paratiroidiei. Supraproducţia produsului genei PRAD1, ciclina D1, creşte proliferarea celulară.

Gena MEN1, de asemenea pe cromozomul 11, a fost implicată atât în familiile MEN-1, cât şi în până la 25% dintre persoanele cu hiperparatiroidism primar benign nonfamilial. MEN1 pare a fi o genă supresoare tumorală. Hiperparatiroidismul în MEN-2a şi MEN-2b pare să fie cauzat de mutaţii ale proteinei RET.

Diagnosticul de hiperparatiroidism primar este confirmat de cel puţin două măsurători simultane ale calciului seric şi PTH intact. Un PTH crescut sau normal în cadrul hipercalcemiei confirmă diagnosticul.

CAZUL 90

Diagnosticul probabil la acest pacient este hipercalcemia hipocalciurica familiala (FHH). Diagnosticul este sugerat de constatările unui nivel crescut de calciu seric cu niveluri normale de hormon paratiroidian intact (PTH) şi 1,25-OH vitamina D. Este posibil ca pacientul să aibă şi hiperparatiroidism primar uşor, dar excreţia urinară scăzută de calciu sugerează mai mult FHH decât hiperparatiroidism.

Această condiţie rezultă dintr-un defect în CaSR, un membru al familiei de receptori ai proteinei G. CaSR este foarte exprimat în rinichi şi glandele paratiroide. În rinichi, CaSR detectează concentraţia de calciu seric şi ajustează în consecinţă excreţia urinară de calciu. În glandele paratiroide, CaSR reglează secreţia de PTH. Dacă CaSR este defect, acesta interpretează greşit concentraţia de calciu seric ca fiind inadecvat de scăzută şi determină rinichii să reţină calciu şi glandele paratiroide să secrete excesul de PTH. Din fericire, în FHH, creşterea calciului seric tinde să fie uşoară, iar majoritatea pacienţilor sunt clinic

asimptomatică. O formă rară, severă, care se manifestă în copilărie se numeşte hiperparatiroidism primar sever neonatal. Deşi aceasta este o tulburare genetică cu un mod autozomal dominant de moştenire, nu există nicio testare genetică disponibilă pentru această afecţiune, deoarece diferitele mutaţii responsabile sunt dispersate peste gena mare care codifică receptorul de calciu.

CAZUL 91

Hipercalcemia este observată cel mai frecvent în tumorile solide, în primul rând carcinoamele cu celule scuamoase, carcinomul cu celule renale şi carcinomul mamar. De asemenea, apare frecvent în mielomul cu celule plasmatice. Apare mai rar în limfoame şi leucemii. Având în vedere istoricul îndelungat de fumat al acestui pacient şi examenul pulmonar anormal, cel mai probabil diagnosticul este carcinomul cu celule scuamoase al plămânului.

PTH seric ar trebui să fie nedetectabil, iar PTHrP ar trebui să fie crescut. Acest lucru se datorează faptului că 70-80% din hipercalcemia indusă de malignitate este cauzată de secreţia tumorală de PTHrP. În special, acest lucru este valabil pentru hipercalcemia indusă de carcinomul scuamos.

PTHrP este omolog cu PTH la terminalul amino şi este recunoscut de receptorul PTH de tip 1. Prin urmare, are efecte asupra oaselor şi rinichilor similare cu cele ale PTH, inclusiv creşterea resorbţiei osoase, creşterea excreţiei de fosfat şi scăderea excreţiei renale de calciu.

CAZUL 92

Glandele paratiroide se află în imediata apropiere a glandei tiroide şi, prin urmare, sunt expuse riscului de traumatism, devascularizare sau îndepărtare în timpul intervenţiei chirurgicale tiroidiene. Deteriorarea glandelor paratiroide are ca rezultat scăderea eliberării PTH, cu o incapacitate rezultată de a menţine concentraţiile normale de calciu seric. Deoarece PTH este necesar pentru a stimula producţia renală de 1,25-(OH)2D, nivelurile de 1,25-(OH)2D sunt scăzute la pacienţii cu hipoparatiroidism. Acest lucru duce la o absorbţie intestinală redusă de calciu. În absenţa PTH şi a 1,25-(OH)2D adecvate, mobilizarea calciului din oase este anormală. În plus, deoarece este disponibil mai puţin PTH pentru a acţiona în nefronul distal, excreţia urinară de calciu poate fi ridicată. O combinaţie a acestor mecanisme este responsabilă pentru hipocalcemia observată în hipoparatiroidism.

Poate exista o perioadă de latentă prelungită înainte de apariţia hipocalcemiei simptomatice. Hipoparatiroidismul poate varia ca severitate. În acest caz, este probabil ca pacientul să aibă doar rezerva de paratiroidă scăzută. Stresul crescut asupra glandelor ei paratiroide din cauza sarcinii a precipitat probabil hipocalcemia ei simptomatică.

Semnul Chvostek este determinat prin atingerea nervului facial anterior urechii. Strângerea muşchilor faciali ipsilaterali este un test pozitiv. Un semn Trousseau pozitiv este demonstrat prin umflarea tensiometrului deasupra tensiunii arteriale sistolice timp de 3 minute. Contracţiile dureroase ale muşchilor carpieni şi spasmele semnifică un test pozitiv. Ambele semne indică tetanie latentă secundară hipocalcemiei.

Fosfatul seric este adesea, dar nu invariabil, crescut în hipoparatiroidism. Hiperfosfatemia apare deoarece efectul tubular proximal al PTH de a promova excreţia de fosfat se pierde. Datorită scăderii eliberării sale, PTH-ul seric va fi scăzut.

CAZUL 93

Carcinomul medular al tiroidei este un neoplasm cu celule C. Deoarece celulele C sunt celule neuroendocrine, ele au capacitatea de a elibera mai mulţi hormoni. Secreţia de serotonină, prostaglandine sau calcitonină cauzează probabil diareea apoasă (secretoare) pe care o are acest pacient. Flushing este în general cauzat de tumora care produce fie substanţa P, fie peptida legată de gena calcitoninei, ambele fiind vasodilatatoare.

Diagnosticul ar fi pus cel mai eficient prin aspirarea cu ac fin a nodulilor tiroidieni. Ei ar trebui să demonstreze leziunea caracteristică a celulei C cu imunocolorare pozitivă pentru calcitonină. Un nivel de calcitonină seric ar fi, de asemenea, benefic, deoarece este de obicei crescut în carcinomul medular şi se corelează cu amploarea poverii tumorale. Nivelurile calcitoninei pot fi monitorizate în timpul tratamentului pentru a evalua răspunsul.

După cum sa menţionat, nivelurile de calcitonine serice sunt un mijloc util de evaluare a sarcinii tumorale şi pentru monitorizarea progresiei bolii în timpul şi după tratament. Antigenul carcinoembrionar seric (CEA) este, de asemenea, frecvent crescut la pacienţii cu carcinom medular şi este prezent în toate stadiile bolii. Creşterile rapide ale CEA prezic un curs clinic mai rău.

Toţi pacienţii cu carcinom medular al tiroidei trebuie testaţi pentru oncogena RET. Deşi această pacientă neagă antecedentele familiale de MEN, este tânără (<40 de ani) şi are tumori bilaterale, ambele fiind îngrijorătoare pentru formele ereditare de carcinom medular şi sindroamele MEN. Mai mult de 95% dintre pacienţii cu MEN-2 poartă mutaţii RET. Chiar şi cazurile sporadice de carcinom medular ar trebui testate pentru mutaţii RET, deoarece noi mutaţii în gena RET sunt frecvent prezente, iar membrii familiei pot fi apoi testaţi pentru aceste mutaţii.

Dacă la această pacientă este detectat sindromul MEN-2, ea trebuie testată pentru feocromocitom, precum şi pentru hiperparatiroidism, înainte de a fi supusă unei intervenţii chirurgicale la tiroida. Acest lucru se poate face prin testarea metanefrinelor fracţionate plasmatice împreună cu calciul seric şi PTH; ar fi efectuate teste biochimice suplimentare sau imagistică conform indicaţiilor.

CAZUL 94

Genetica este foarte importantă în determinarea maximă a masei osoase şi a pierderii. Cu toate acestea, o serie de factori hormonali şi de mediu pot reduce masa osoasă de vârf determinată genetic sau grăbi pierderea mineralelor osoase şi, astfel, prezintă factori de risc importanţi pentru osteoporoză. Cel mai important factor etiologic în osteoporoză este deficitul de steroizi sexuali gonadici, fie estrogen în cazul femeilor aflate în postmenopauză, fie testosteron la bărbaţii hipogonadici. O altă cauză importantă este excesul de cortizol, fie sub formă de utilizare exogenă a corticosteroizilor, fie excesul endogen în sindromul Cushing. Alte medicamente, cum ar fi heparina, hormonii tiroidieni şi anticonvulsivantele pot provoca, de asemenea, osteoporoză. Imobilizarea, abuzul de alcool şi fumatul sunt factori de risc importanţi suplimentari. Aportul alimentar adecvat de calciu şi vitamina D şi exerciţiile cu greutate sunt vitale, deoarece sunt necesare pentru a construi masa osoasă maximă şi pentru a minimiza pierderea. Multe alte tulburări care afectează sistemele GI, hematologice şi ale ţesutului conjunctiv pot contribui la dezvoltarea osteoporozei (Tabelul 17-10).

Această pacientă are probabil o combinaţie de osteoporoză în postmenopauză şi cea legată de vârstă. Osteoporoza postmenopauză este cauzată de resorbţia osoasă accelerată. Deşi

formarea osoasă este de asemenea crescută, aceasta este insuficientă pentru a contracara complet resorbţia osoasă şi are loc pierderea netă de os. Baza celulară pentru activarea resorbţiei osoase în osteoporoza postmenopauză este oarecum neclară. Osteoclastele au receptori de estrogen, iar acest lucru poate explica cel puţin parţial activarea lor în timpul deficienţei de estrogen. Există, de asemenea, dovezi că citokinele care stimulează osteoclaste, cum ar fi IL-6, sunt eliberate din alte celule osoase după menopauză.

Patogenia osteoporozei legate de vârstă sau senile este şi mai puţin clară. Din nou, există o decuplare a resorbţiei osoase şi a formării osoase, astfel încât formarea osului nu ţine pasul cu resorbţia. Un deficit de calciu alimentar şi 1,25-(OH)2D este un factor patogen important. Pe măsură ce oamenii îmbătrânesc, absorbţia intestinală de calciu este scăzută, în timp ce pierderea renală de calciu este păstrată, rezultând o nevoie crescută de calciu alimentar. Acest lucru se întâmplă într-un moment în care majoritatea oamenilor îşi reduc aportul de calciu, adesea legat de intoleranţa la lactoză.

În plus, unele persoane în vârstă pot avea deficit de vitamina D, afectând şi mai mult capacitatea lor de a absorbi calciul. În special în climatele nordice, unde expunerea la lumina soarelui este redusă în lunile de iarnă, nivelurile limită scăzute de 1,25-(OH)2D şi hiperparatiroidismul secundar uşor sunt evidente până la sfârşitul iernii.

Hiperparatiroidismul secundar poate apărea şi la persoanele în vârstă din cauza modificărilor în mai multe sisteme de organe care apar odată cu îmbătrânirea, inclusiv scăderea funcţiei renale. Pe măsură ce funcţia renală scade, la fel poate şi producţia renală de 1,25-(OH)2D, crescând astfel secreţia de PTH. Secreţia redusă de 1,25-(OH)2D duce, de asemenea, la scăderea absorbţiei de calciu, exacerband incapacitatea intrinsecă a intestinului îmbătrânit de a absorbi calciul. Deoarece capacitatea de răspuns a glandei paratiroide la calciu pare să fie redusă în îmbătrânire, hiperparatiroidismul observat la îmbătrânire pare să fie rezultatul efectelor combinate ale îmbătrânirii asupra rinichilor, intestinului şi glandei paratiroide.

Există trei factori majori de risc pentru fracturile în osteoporoză: scăderea densităţii osoase, calitatea proastă a oaselor şi căderile. Pentru fiecare abatere standard sub densitatea osoasă medie pentru vârstă, există un risc de fractură crescut de 2 până la 3 ori. Microarhitectura osului determină, de asemenea, rezistenţa sa mecanică şi capacitatea sa de a rezista la stres. În cele din urmă, fracturile apar rar, cu excepţia cazului în care oamenii cad sau suferă în alt mod traume. Slăbiciunea musculară, tulburarea vederii, echilibrul afectat, utilizarea sedativelor şi factorii de mediu (de exemplu, scări, covoare) sunt toţi factori de risc importanţi pentru cădere şi, prin urmare, pentru fracturi.

Rata mortalităţii la 6 luni pentru fractura de şold este de aproximativ 20%, o mare parte din aceasta rezultând din complicaţiile imobilizării unei persoane fragile într-un pat de spital. Aceste complicaţii includ embolul pulmonar şi pneumonia. Aproximativ jumătate dintre persoanele în vârstă cu o fractură de şold nu vor mai merge niciodată liber.

Tratamentele pentru reducerea masei osoase includ suplimente cu calciu şi vitamina D, terapia de substituţie cu estrogeni cu terapie de substituţie hormonală sau raloxifen, agenţi antiresorbtivi precum bifosfonaţi, calcitonina, denosumab (un anticorp monoclonal la ligandul RANK) şi PTH. Spre deosebire de resorbţia osoasă cauzată de creşterea continuă a PTH, cum este cazul hiperparatiroidismului, o singură injecţie zilnică de PTH stimulează formarea osoasă şi, într-o măsură mai mică, resorbţia osoasă, rezultând în creşterea netă a densităţii osoase şi scăderea riscului de fractură.

CAZUL 95

Osteomalacia poate rezulta din deficit de vitamina D, deficit de fosfat, hipofosfatazie şi mai multe substanţe toxice (fluor, aluminiu şi agenţi de legare a fosfatului) cu efecte asupra oaselor. Deficitul de vitamina D este cauza probabilă la acest pacient. Ea este legată de pat şi locuieşte într-un apartament de la subsol fără expunere adecvată la soare. Este o vegetariană strictă, chiar şi se abţine de la a ingera produse lactate, aşa că a limitat la nicio expunere la suplimentele alimentare cu vitamina D. În cele din urmă, dovezile cu raze X ale pseudofracturii ramului pubian indică puternic osteomalaciei cu deficit de vitamina D.

Deficitul de vitamina D produce osteomalacie în două etape. Iniţial, scăderea vitaminei D duce la scăderea absorbţiei intestinale a calciului şi la hiperparatiroidism secundar. Calciul seric se menţine în detrimentul creşterii excreţiei renale de fosfat şi al hipofosfatemiei. În cele din urmă, însă, apare hipocalcemie. Livrarea slabă a calciului şi fosfatului în os are ca rezultat o mineralizare afectată a matricei. Prin urmare, matricea osteoidă sau nemineralizată se acumulează la suprafeţele care formează osul.

Dacă osul este supus biopsiei pentru histomorfometrie cantitativă, se constată cusături osteoide şi o reducere a ratei de mineralizare.

CAZUL 96

Diabetul zaharat de tip 1 (DM) este o boală autoimună cauzată de distrugerea selectivă a celulelor p pancreatice de către limfocitele T care vizează antigenele celulelor p prost definite. O etapă asimptomatică de pozitivitate a autoanticorpilor p-celule, care atinge un vârf în incidenţă la vârsta de 1-2 ani, este urmată de cel puţin 1-2 ani de disglicemie (OGTT anormal şi hemoglobină A1C şi pierderea eliberării insulinei în prima fază) atribuită disfuncţiei mediate de celule T (distrucţia şi/sau disstrucţia progresivă a figurii). Debutul clinic al simptomelor şi, prin urmare, diagnosticul, are loc numai după ce o masă de celule P suficientă (mai mult de 70%) a fost pierdută pentru a provoca insulinopenie extremă.

Cel puţin 50% din susceptibilitatea genetică în DM de tip 1 a fost legată de genele complexului major de histocompatibilitate (MHC) care codifică moleculele de antigen leucocitar uman (HLA) de clasa II exprimate pe suprafaţa celulelor specifice prezentatoare de antigen, cum ar fi macrofagele. În timp ce 95% dintre indivizii cu DM de tip 1 au haplotipuri DR3-DQ2 sau DR4-DQ8, ei împărtăşesc acest genotip cu 40% din populaţia generală. În plus, doar 6% dintre copiii cu tipuri de HLA cu risc ridicat vor dezvolta diabet. De asemenea, doar 15% dintre pacienţii nou diagnosticaţi cu diabet de tip 1 au antecedente

familiale pozitive şi există doar o rată de concordanţă de 30% la gemenii identici. Prin urmare, factorii de mediu joacă, de asemenea, un rol important în patogeneză. Dovezile sugerează că infecţiile virale, cum ar fi expunerea congenitală la rubeolă, pot precipita boala, în special la indivizii susceptibili genetic. Se presupune că un răspuns imun la antigenele străine ar putea incita distrugerea celulelor P dacă aceşti antigeni străini au o oarecare omologie cu antigenele celulelor insulare (mimetism molecular). De exemplu, infecţiile cu virusul coxsackie sunt, de asemenea, asociate cu debutul DM de tip 1 şi o anumită proteină virală coxsackie împărtăşeşte omologie cu antigenul celulei insulare decarboxilaza acidului glutamic (GAD). Deficitul de vitamina D se corelează, de asemenea, cu un risc mai mare de DM de tip 1, ceea ce poate explica parţial incidenţa crescută a DM de tip 1 la latitudini mai mari, unde populaţiile au mai puţină expunere la lumina soarelui.

Pacienţii cu DZ de tip 1 sunt întotdeauna insulinopenici din cauza distrugerii celulelor P pancreatice. O pierdere profundă a activităţii insulinei duce nu numai la creşterea nivelului de glucoză seric din cauza creşterii debitului hepatic de glucoză şi a scăderii absorbţiei de glucoză de către ţesuturile sensibile la insulină, ci şi la cetogeneză. În absenţa insulinei, lipoliza este stimulată, furnizând acizi graşi care sunt transformaţi preferabil în corpi cetonici în ficat prin acţiunea neopozitivă a glucagonului. Majoritatea pacienţilor cu DZ de tip 2 au suficientă insulină pentru a preveni iniţierea unei astfel de producţii de cetone în ficat.

CAZUL 97

Cetoacidoza este cauzată de o lipsă severă de insulină, observată cel mai frecvent la pacienţii cu DZ de tip 1 şi poate fi prezentarea iniţială a acestei tulburări.

Cu toate acestea, la acest pacient cu un istoric îndelungat de DZ de tip 2, rezistenţă la insulină rezultată şi insulinopenie adevărată, cetoza a fost precipitată de infecţia acută. În acest caz, celulita severă a indus producţia de hormoni contrareglatori, care inhibă acţiunea insulinei. Astfel, în absenţa efectivă a insulinei, lipoliza generează acizi graşi care sunt transformaţi preferabil în corpi cetonici de către ficat, rezultând cetoacidoză.

Starea psihică alterată în cetoacidoza diabetică, ca şi în coma hiperosmolară, se corelează cel mai strâns cu gradul de hiperosmolalitate indus de hiperglicemie şi diureza osmotică asociată. Deshidratarea intracelulară profundă este observată la nivelul creierului, deoarece fluidul se schimbă ca răspuns la osmolalitatea plasmatică crescută. Osmolalitatea efectivă la acest pacient se calculează după cum urmează: 2(132 + 3,7) + (488 18) = 298,5. Coma apare atunci când osmolalitatea efectivă a plasmei atinge 340 mOsm/L. Deşi pot apărea modificări ale stării mentale pe măsură ce osmolalitatea plasmatică creşte peste limita superioară a normalului (295 mOsm/L), pacienţii nu prezintă de obicei nimic mai mult decât somnolenţă uşoară până la moderată la nivelul de osmolaritate observat la acest pacient. Prin urmare, ar trebui luate în considerare alte cauze posibile ale stării mentale alterate, inclusiv accident vascular cerebral, infecţie şi medicamente.

Acest pacient prezintă respirație Kussmaul (hiperpnee care scade efectiv PCO2 pentru a compensa parțial acidoza metabolică de bază). Acest model respirator este frecvent observat cu un pH al sângelui mai mic de 7,20. În plus, mirosul fructat detectat pe respirația lui se datorează acetonei cetoacide produse în această tulburare.

Principalele tratamente pentru cetoacidoza diabetică includ terapia concomitentă cu insulină, împreună cu înlocuirea cu apă gratuită și electroliți. Diureza osmotică are ca rezultat pierderea semnificativă de apă liberă și epuizarea totală a potasiului din organism. Cu toate acestea, potasiul seric pare normal din cauza deplasării K+ din celule și în spațiul extracelular - indus de acidoză, hiperglicemie și insulinopenie. Corectarea acidozei și hiperglicemiei cu terapia cu insulină transferă potasiul înapoi în celule. Dacă nu sunt monitorizate cu atenție și pline, nivelurile serice de K+ pot scădea periculos de scăzute, ceea ce duce la aritmii cardiace potențial fatale. De asemenea, poate fi observată și epuizarea fosfatului, dar înlocuirea este luată în considerare numai în cazuri severe din cauza riscurilor de reacție intravenoasă de fosfat.

CAZUL 98

Triada Whipple stabilește criteriile de diagnostic pentru hipoglicemie: (1) simptome și semne de hipoglicemie; (2) un nivel scăzut al glucozei plasmatice asociat; și (3) o îmbunătățire a simptomelor cu administrarea de glucoză. Autodiagnosticarea atacurilor hipoglicemice de către acest pacient îndeplinește aceste criterii.

Vârsta pacientului și hipoglicemia a jeun sugerează insulinom, o tumoare secretoare de insulină a celulelor B din insulele Langerhans. În mod normal, în timpul exercițiilor fizice, nivelurile de insulină scad, permițând absorbția semnificativă de glicogen în periferie. În plus, producția de glucoză hepatică stimulată de glucagon crește pentru a menține niveluri adecvate de glucoză seric, iar hormonii de contrareglare mobilizează acizii grași pentru cetogeneză și oxidarea acizilor grași de către mușchi. Cu toate acestea, în timpul efortului, un nivel crescut de insulină secretat de un insulinom suprimă producția de glucoză mediată de glucagon, în timp ce absorbția periferică de glucoză indusă de insulină continuă. Astfel, pacientul devine hipoglicemic, iar simptomele lui reapar.

Hipoglicemia în cazul unui nivel crescut de insulină seric exclude în esență exemple de cauze de hipoglicemie non-mediate de insulină, cum ar fi boala Addison, sepsis și leziuni hepatice severe. Diagnosticul diferențial al hipoglicemiei mediate de insulină include injectarea subreptică de insulină, utilizarea hipoglicemică orală (stimularea producției endogene de insulină) și prezența anticorpilor de insulină. La acest pacient, o măsurare a peptidei C a fost crescută, sugerând că acest lucru nu s-a datorat injecțiilor sau anticorpilor subreptiți. O provocare mai mare este de a distinge insulinomul de utilizarea hipoglicemică orală, ambele prezentând o peptidă C crescută și, prin urmare, necesită măsurarea directă a nivelurilor serice ale agenților hipoglicemici orali pentru a confirma ultimul diagnostic.

CAZUL 99

Eritemul migrator necrolitic este de obicei o manifestare tardivă a glucagonomului şi poate fi rezultatul hipoaminoacidemiei care rezultă din absorbţia hepatică excesivă a aminoacizilor mediată de glucagon. Această deficienţă nutriţională, mai degrabă decât un efect direct al glucagonului în sine, este legată de manifestările dermatologice.

Diabetul sau intoleranţa la glucoză sunt de obicei uşoare, observate ca răspuns la hiperstimularea producţiei hepatice de glucoză de către nivelurile supranormale de glucagon. Ulterior, se creşte insulina serică, ceea ce previne lipoliza şi o stare cetotică asociată.

Glucagonoamele sunt de obicei maligne, iar pierderea în greutate şi metastazele hepatice sunt prezente la 50-90% dintre pacienţi în momentul diagnosticării. Rezecţia chirurgicală este rar urmărită. Odată diagnosticată, supravieţuirea mediană este de obicei mai mică de 3 ani.

CAZUL 100

Somatostatinoamele sunt tumori foarte rare, asociate de obicei cu o triadă de constatări, inclusiv diabet, steatoree şi colelitiază. Se crede că ultima constatare se datorează hipomotilităţii vezicii biliare indusă de somatostatina.

Deoarece somatostatina suprimă atât secreţia de insulină, cât şi de glucagon, starea hiperglicemică rezultată este uşoară şi nu este însoţită de cetogeneză hepatică mediată de glucagon.

CAZUL 101

Greutatea corporală este controlată de o interacţiune complexă a hormonilor care acţionează asupra hipotalamusului pentru a menţine greutatea corporală pe termen scurt şi lung. Un mecanism cheie prin care aportul alimentar pe termen scurt şi saţietatea sunt reglate este comunicarea prin „axa intestin-creier". Diafonia intestin-creier foloseşte două căi principale de comunicare: componente neuronale (adică, fibre vagale aferente) şi componente hormonale (colecistochinină [CCK], peptidă asemănătoare glucagonului-1 [GLP-1] şi grelină). Spre deosebire de controlul pe termen scurt al greutăţii corporale, reglarea pe termen lung este în mare măsură influenţată de gradul de obezitate. Celulele adipoase secretă hormoni, inclusiv leptina, proporţional cu cantitatea de trigliceride stocată. Leptina scade pofta de mancare si creste metabolismul prin efecte in SNC.

Indicele de masă corporală (IMC) este cel mai frecvent utilizat indice al supraponderalităţii şi obezităţii. IMC este calculat ca greutatea corporală a pacientului (în kilograme) împărţită la înălţime (în metri pătraţi). Intervalul normal este definit ca un IMC de 18,5-25; excesul de greutate este definit ca un IMC de 25,1-30; iar obezitatea este definită ca un IMC mai mare de 30.

Obezitatea creşte riscul de a dezvolta multe afecţiuni medicale. Obezitatea creşte rezistenţa la insulină şi poate duce la dezvoltarea diabetului de tip 2.

Persoanele obeze au tonus vascular crescut şi retenţie de sodiu, ceea ce duce la hipertensiune arterială. Aceşti doi factori de risc, precum şi scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare şi creşterea colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută, la persoanele obeze pot duce la boală coronariană sau accident vascular cerebral. Excesul de ţesut moale din cap şi gât poate duce la apnee obstructivă de somn. Creşterea nivelului seric de estrogen şi colesterol la persoanele obeze poate duce la apariţia calculilor biliari. Uzura excesivă a articulaţiilor poate duce la osteoartrita. Nivelurile de acid uric pot fi crescute şi pot duce la gută. De asemenea, persoanele obeze au un risc crescut de a face mai multe tipuri de cancer.

CAZUL 102

Diagnosticul probabil este adenom hipofizar.

Adenomul hipofizar s-a dezvoltat probabil dintr-o singură celulă cu controlul creşterii şi reglarea feedback-ului modificat. Se ştie că cel puţin patru sindroame diferite cauzate de mutaţii genetice definite cresc în mod semnificativ incidenţa formării tumorii pituitare: neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN-1), complexul Carney (CNC), sindromul McCune-Albright şi predispoziţia legată de AIP (proteina care interacţionează cu receptorul de hidrocarburi aril) la adenom hipofizar. La acest pacient, un proces în mai multe etape de modificări genetice şi reacţii celulare locale au condus probabil la formarea adenomului. S-a demonstrat că mai mulţi factori cunoscuţi şi propuşi contribuie la transformarea celulelor hipofizare (de exemplu, GNAS1, PTTG).

Atât hemianopia bitemporală a acestei paciente, cât şi durerile de cap sunt simptome ale efectului de masă al adenomului hipofizar. Hemianopia bitemporală apare deoarece fibrele încrucişate ale tractului optic, care se află direct deasupra glandei pituitare şi inervează partea retinei responsabilă de vederea temporală, sunt comprimate de tumoră. Durerile de cap sunt cauzate de întinderea durei de către tumoră.

Menstruaţia neregulată şi galactorea sunt simptome ale excesului de prolactină. Galactorea apare din cauza efectului direct al prolactinei, iar menstruaţia neregulată se datorează efectului indirect al prolactinei de suprimare a funcţiei gonadale.

CAZUL 103

Acest pacient suferă probabil de amenoree rezultată din hipopituitarism. Istoricul ei de radiaţii pituitare sugerează puternic această cauză. Radioterapia duce frecvent la distrugerea progresivă a glandei pituitare. Acest lucru duce la deficit de LH şi FSH, provocând neregularităţi menstruale şi în cele din urmă amenoree.

Istoricul pacientului de oboseală şi creştere în greutate, împreună cu constatările la examenul fizic de păr uscat, fragil şi o fază de relaxare întârziată a reflexelor tendinoase profunde, sugerează diagnosticul de hipotiroidism. Din nou, având în vedere istoricul ei de radiaţii pituitare, deficienţa de TSH este cauza probabilă.

Ar trebui să fie îngrijorat de diagnosticul de panhipopituitarism la acest pacient. Pe lângă deficienţa de LH, FSH şi TSH, ea poate avea şi deficienţe de ACTH şi vasopresină. Deoarece secreţia de mineralocorticoizi este controlată doar parţial de ACTH, poate fi prezent suficient glucocorticoid chiar şi în absenţa ACTH. Insuficienţa suprarenală poate trece neobservată până când apare o altă urgenţă medicală fără legătură şi pacientul nu este în măsură să dezvolte un răspuns normal de stres de protecţie. Deficitul de vasopresină poate trece neobservat atâta timp cât pacientul este capabil să menţină un aport adecvat de lichide pentru a compensa incapacitatea de a concentra urina.

CAZUL 104

Atât diabetul insipid central, cât şi cel nefrogen duc la aceleaşi simptome: poliurie, polidipsie, urină hipotonă şi hipernatremie. Cu toate acestea, istoricul utilizării litiului sugerează diabetul insipid nefrogen. Pentru a confirma diagnosticul, trebuie evaluat răspunsul la vasopresina injectată. În diabetul insipid central, vasopresina determină o scădere dramatică a volumului urinei şi o creştere a osmolarităţii urinei. Acest lucru se întâmplă deoarece defectul de bază în diabetul insipid central este lipsa de vasopresină. În diabetul insipid nefrogen, vasopresina injectată are un efect redus sau deloc, deoarece rinichii nu sunt capabili să răspundă la vasopresina circulantă.

Receptorii de vasopresină din rinichi par a fi sensibili la litiu şi alte săruri, prevenind legarea vasopresinei şi, prin urmare, dezactivând capacitatea rinichiului de a reţine apa.

Poliuria în diabetul insipid nefrogen rezultă din incapacitatea de a conserva apa în nefronul distal din cauza lipsei canalelor de apă dependente de vasopresină. Aceste canale sunt în mod normal inserate în membrana plasmatică apicală ca răspuns la stimularea vasopresinei, rezultând conservarea apei. În diabetul insipid nefrogen, rinichii sunt rezistenţi la vasopresina circulantă şi incapabili să răspundă la aceasta. Setea rezultă din hipertonicitatea cauzată de incapacitatea de a concentra urina.

Dacă pacientul nu poate menţine un aport suficient de apă din orice motiv, rezultă deshidratare şi hipernatremie. Acest lucru poate duce la obtudare progresivă, mioclonie, convulsii şi, în cele din urmă, comă.

CAZUL 105

Sindromul secreţiei inadecvate de ADH (vasopresină) (SIADH) este cauzat de o varietate de tumori secretoare de vasopresină, tulburări ale SNC, tulburări pulmonare şi medicamente. Carcinomul bronşic cu celule mici este o cauză importantă a SIADH şi este prezent la acest pacient. Examenul său pulmonar şi febra sugerează posibilitatea pneumoniei, o altă cauză a SIADH. Deşi acest pacient nu este în curs de tratament pentru cancerul pulmonar, mai mulţi agenţi chimioterapeutici pot provoca SIADH, inclusiv vincristina şi vinblastina şi ar fi important să se stabilească dacă pacientului i s-a administrat vreunul dintre aceste medicamente în timpul terapiei sale.

SIADH se datorează unei secreţii de vasopresină în exces faţă de ceea ce este adecvat pentru hiperosmolaritate sau depleţie de volum intravascular. Mecanismele fiziopatologice din spatele majorităţii cazurilor de SIADH sunt puţin înţelese. Cu toate acestea, la acest pacient, cea mai probabilă cauză este cancerul pulmonar cu celule mici, care probabil secretă vasopresină.

Simptomele neurologice ale pacientului sunt rezultatul deplasărilor fluidului osmotic care provoacă edem cerebral şi presiuni intracraniene crescute. Acestea sunt rezultatul hiponatremiei.

Hiponatremia rezultată din SIADH se tratează cu simplă restricţie de apă. Tratamentul bolii de bază poate ajuta, de asemenea.

CAZUL 106

Alte caracteristici istorice care trebuie provocate includ intoleranţa la căldură, transpiraţia excesivă, nervozitatea, iritabilitatea, labilitatea emoţională, neliniştea, concentrarea slabă, slăbiciunea musculară, palpitaţiile şi frecvenţa crescută a mişcărilor intestinale.

Examinatorul ar trebui să evalueze ochii pentru privirea, întârzierea pleoapelor, proptoza şi mişcările anormale ale ochilor; inima pentru ritm neregulat, suflu de flux şi insuficienţă cardiacă; sânii pentru ginecomastie; unghiile pentru onicoliza; zona pretibiala pentru dermopatie; iar reflexele tendinoase profunde pentru o faza de relaxare rapida.

Nivelul de tiroxină liberă (T4 liber) ar trebui să fie ridicat; nivelul TSH ar trebui să fie scăzut. Rareori, hipertiroidismul este cauzat de hipertiroidismul secundar sau terţiar ca urmare a producţiei excesive de TSH sau, respectiv, TRH. În aceste cazuri, TSH ar fi crescut.

Cauzele posibile ale afecţiunii acestui pacient includ supraproducţia de hormoni tiroidieni (în boala Graves, guşă multinodulară toxică şi adenom folicular hiperfuncţionant autonom), distrugerea glandei tiroide cu eliberarea hormonului stocat (în tiroidite) sau ingestia excesivă de hormon tiroidian exogen.

Boala Graves este cea mai frecventă cauză a hipertiroidismului. În boala Graves, în circulaţie sunt prezenţi autoanticorpi receptorului TSH, TSH-R [stim] Ab, cunoscuţi şi ca anticorpi de stimulare a tiroidei (TSIs). Aceştia sunt autoanticorpi din clasa IgG, direcţionaţi împotriva receptorilor TSH de pe membrana celulelor foliculare. Când se leagă de receptorii TSH din membrana celulară, stimulează celulele foliculare tiroidiene să producă cantităţi excesive de T4 şi T3, provocând hipertiroidism. Cauza care declanşează producerea acestui anticorp este necunoscută, dar un răspuns imun împotriva unui antigen viral care împărtăşeşte omologia cu TSH-R poate fi responsabil. O altă teorie a patogenezei bolii Graves este un defect al limfocitelor T supresoare, care permite limfocitelor T helper să stimuleze limfocitele B să secrete anticorpi direcţionaţi împotriva antigenelor membranei celulare foliculare, inclusiv receptorul TSH.

Se crede că tahicardia este legată de efectele directe ale excesului de hormoni tiroidieni asupra sistemului de conducere cardiac. Patogenia dermopatiei tiroidiene poate implica stimularea fibroblastelor cu citokine limfocitare. Dermopatia tiroidiană este asociată cu un titru seric foarte mare de TSH-R [stim] Ab. Pierderea în greutate rezultă din creşterea ratei metabolice bazale. Au fost identificaţi autoanticorpi care stimulează creşterea celulelor epiteliale tiroidiene şi produc guşa bolii Graves. Slăbiciunea musculară este legată de creşterea catabolismului proteic şi pierderea musculară, scăderea eficienţei musculare şi modificări ale miozinei.

CAZUL 107

Alte caracteristici care trebuie scoase în evidenţă în istorie includ intoleranţa la frig, încetinirea mentală, uitarea, letargia, slăbiciunea sau crampele musculare şi căderea părului. Examinatorul trebuie să evalueze, de asemenea, temperatura corpului, musculatura pentru slăbiciune, faţa şi pielea pentru umflături şi carotenemie, extremităţile pentru edem şi reflexele profunde ale tendonului pentru lenenţă şi o fază de relaxare încetinită („agăţat”).

Creşterea în greutate este legată de o scădere a ratei metabolice bazale. Constipatia este cauzata de scaderea motilitatii gastrointestinale. Menoragia rezultă din ciclurile menstruale anovulatorii. Atrofia şi fibroza tiroidiană pot rezulta din infiltrarea limfocitară şi distrugerea foliculilor tiroidieni, distrugerea tiroidei prin intervenţie chirurgicală sau radiaţii sau atrofia ca urmare a secreţiei diminuate de TSH. Modificările cutanate ale hipotiroidismului sunt rezultatul unei acumulări de polizaharide în derm.

Zgomotele liniştite ale inimii pot fi legate de dezvoltarea efuziunii pericardice sau a cardiomiopatiei cauzate de depunerea de mucopolizaharide în interstiţiul dintre fibrele miocardice.

TSH-ul seric este cel mai sensibil test pentru detectarea hipotiroidismului. TSH este crescut în aproape toate cazurile de hipotiroidism, cu rarele excepţii ale bolii pituitare şi hipotalamice. Nivelurile de tiroxină liberă ar trebui să fie scăzute.

La adult, hipotiroidismul poate rezulta din tiroidita Hashimoto (autoimună), tiroidita limfocitară, ablaţia tiroidiană (prin intervenţie chirurgicală sau radiaţii), hipopituitarism sau boală hipotalamică sau medicamente. Cea mai probabilă cauză a hipotiroidismului acestui pacient este tiroidita Hashimoto, atât pentru că este cea mai frecventă cauză, cât şi din cauza glandei tiroide atrofice la examinare.

Alte tulburări autoimune, inclusiv tulburări endocrine, cum ar fi diabetul zaharat şi hipoadrenalismul, şi tulburări nonendocrine, cum ar fi anemia pernicioasă, lupusul eritematos sistemic şi miastenia gravis, sunt toate observate cu o frecvenţă crescută la pacienţii cu tiroidita Hashimoto.

CAZUL 108

Medicul ar trebui să întrebe despre cauzele gușii, cum ar fi un aport crescut de alimente care conțin goitrogeni (de exemplu, rutabaga, varză, napi, manioc), un aport redus de alimente care conțin iod (de exemplu, pește) și utilizarea medicamentelor asociate cu gușă (de exemplu, propiltiouracil, metimazol, sulfonylurus, sulfony-nitrogen). Trebuie declanșate simptome de afectare a tiroidei asupra structurilor înconjurătoare, cum ar fi dificultățile respiratorii sau de înghițire. Din cauza oboselii și depresiei acestui pacient, medicul ar trebui să cerceteze și alte simptome de hipotiroidism.

Cea mai frecventă cauză a gușii în țările în curs de dezvoltare este deficitul de iod alimentar. Deoarece acest pacient are 40 de ani și a emigrat recent din Afganistan, deficiența de iod ar fi cea mai probabilă cauză. O dietă săracă în iod (<10 pg/zi) împiedică sinteza hormonului tiroidian, rezultând scăderea secreției de hormoni tiroidieni și un nivel crescut de TSH. Creșterea nivelului seric de TSH are ca rezultat hiperplazia tiroidiană difuză. Dacă stimularea TSH este prelungită, hiperplazia difuză este urmată de hiperplazia focală cu necroză, hemoragie și formare de noduli.

TSH-ul seric trebuie determinat pentru a exclude hipotiroidismul.

CAZUL 109

În primul rând pe baza istoricului compatibil cu hipertiroidismul și prezența unui singur nodul tiroidian palpabil la examinare, acest pacient are cel mai probabil hipertiroidism rezultat dintr-un adenom folicular autonom hiperfuncțional.

Ar trebui comandat un TSH seric și, eventual, un indice de tiroxină liber. Indicele de tiroxină liberă va fi crescut și TSH-ul seric va fi suprimat dacă pacientul este cu adevărat hipertiroidian.

Ar putea fi efectuată o scanare cu iod radioactiv pentru a confirma diagnosticul. Absorbția iodului radioactiv va fi crescută în regiunea nodulului și va fi suprimată în altă parte. Scanarea tiroidei va arăta un nodul „fierbinte”.

O biopsie a nodulului va evidenția foliculi normali de dimensiuni diferite. O biopsie excizională va arăta compresia tiroidei normale din jur și zonele de hemoragie, fibroză și calcificare sau degenerare chistică. Biopsia este importantă pentru a exclude diagnosticul de cancer tiroidian, deși având în vedere simptomele de hipertiroidism ale pacientului, acest lucru este mai puțin probabil.

CAZUL 110

Deși această pacientă are un nivel ridicat de T4 total, nu are simptome sau semne de hipertiroidism. Un nivel crescut de T4 total la indivizii clinic eutiroidieni poate fi idiopatic sau poate fi cauzat de sarcină, hepatită acută sau cronică, porfirie acută intermitentă, tumori producătoare de estrogeni sau tulburări ereditare. Medicamentele care pot determina niveluri crescute de T4 total sunt estrogenii (inclusiv contraceptivele orale), metadona, heroina, perfenazina și clofibratul.

Absorbţia de rășină a T4 sau T3 (RT4U sau RT3U) trebuie determinată şi indicele de tiroxină liberă calculat. Nivelul seric de TSH ar trebui să fie normal dacă pacientul este eutiroidian.

Nivelurile crescute de TBG în timpul sarcinii conduc la o legare crescută a T4 liber. Când nivelul T4 liber scade, hipofiza secretă mai mult TSH. Aceasta, la rândul său, duce la creşterea producţiei de T4 de către glandă şi la echilibrarea la un nou nivel la care nivelul total de T4 este crescut, dar nivelul de T4 liber este din nou normal.

Cel mai probabil este un sindrom de hipertiroxinemia eutiroidiană familială. Aceste sindroame moştenite pot fi cauzate de mai multe mecanisme, inclusiv legarea anormală a T4 (dar nu T3) de albumină, un nivel seric crescut de transtiretinei, o afinitate alterată a transtiretinei pentru T4 sau rezistenţa hipofizară şi periferică la hormonul tiroidian.

CAZUL 111

În prezenţa autoanticorpilor tiroidieni circulanţi (anti-TPO), aproximativ 5% dintre persoanele cu hipotiroidism subclinic progresează la hipotiroidism evident în fiecare an, comparativ cu 2% pe an sau mai puţin în rândul celor fără autoanticorpi tiroidieni.

Hipotiroidismul subclinic este asociat cu un risc crescut de boală cardiacă aterosclerotică şi insuficienţă cardiacă, în special la persoanele ale căror niveluri de TSH sunt mai mari de 10 mU/L. Alte studii sugerează că riscul de complicaţii cardiovasculare poate fi limitat la persoanele mai tinere (cei mai tineri de 55 de ani). Unele studii, dar nu toate, sugerează anomalii neurocognitive subtile, în special legate de funcţiile executive.

Din păcate, nu au existat încă studii randomizate mari de tratament al hipotiroidismului subclinic cu obiective clinice, cum ar fi boala cardiacă sau insuficienţa cardiacă. Unii indivizi raportează o toleranţă îmbunătăţită la efort şi un sentiment îmbunătăţit de bunăstare atunci când li se administrează suficientă tiroxină pentru a normaliza TSH-ul seric, dar nu există suficiente dovezi pentru a recomanda tratamentul de rutină al persoanelor cu hipotiroidism subclinic persistent care nu progresează spre hipotiroidism evident. Un studiu multicentric controlat cu placebo în Europa (TRUST) a fost conceput pentru a aborda această problemă, iar rezultatele publicate au arătat că levotiroxina nu a oferit beneficii simptomatice pentru pacienţii vârstnici cu hipotiroidism subclinic.

CAZUL 112

Studiile prospective au demonstrat anomalii subtile ale contractilităţii cardiace la indivizii cu hipertiroidism subclinic şi un studiu prospectiv a constatat că persoanele în vârstă de peste 65 de ani cu niveluri de TSH mai mici de 0,1 mU/L aveau un risc de trei ori mai mare de a dezvolta fibrilaţie atrială decât cei cu niveluri normale de TSH. La femeile aflate în postmenopauză, hipertiroidismul subclinic poate fi asociat şi cu pierderea osoasă şi fractură. Într-un studiu prospectiv al femeilor cu vârsta peste 65 de ani, riscurile de fractură a şoldului şi a coloanei vertebrale au fost de două până la trei ori mai mari în rândul celor cu

niveluri de TSH mai mici de 0,1 mU/L (în cea mai mare parte din supraînlocuirea cu hormoni tiroidieni) comparativ cu cele cu niveluri normale de TSH.

Se crede că nodulii tiroidieni autonomi şi boala Graves precoce reprezintă majoritatea cazurilor.

Pe de o parte, dorinţa de a evita fibrilaţia atrială şi fracturile grave, menţionate mai sus, îl poate determina pe clinician să recomande tratament. Cu toate acestea, istoria naturală a hipertiroidismului subclinic nu este bine cunoscută. Un studiu al femeilor aflate în postmenopauză cu hipertiroidism subclinic endogen a constatat că peste 50% au avut niveluri normale de TSH după 1 an de urmărire, argumentând pentru observaţie şi monitorizarea testelor de laborator, cel puţin pentru o perioadă limitată de timp.

CAZUL 113

Caracteristicile suplimentare ale sindromului Cushing includ hirsutism (82%), slăbiciune musculară (58%) şi atrofie musculară (70%), dureri de spate (58%), acnee (40%), simptome psihologice (40%), edem (18%), cefalee (14%), poliurie şi polidipsie (10%) şi hiperpigmentare (6%).

Cauza exactă a hipertensiunii arteriale în hipercortizolism rămâne neclară. Poate fi legat de retenţia de sare şi apă din efectele mineralocorticoide ale excesului de glucocorticoid, secreţia crescută de angiotensinogen sau deoxicorticosteron sau un efect direct al glucocorticoizilor asupra vaselor de sânge.

Cauza obezităţii şi redistribuirii grăsimii corporale observată în sindromul Cushing este, de asemenea, oarecum neclară. Poate fi explicată prin creşterea apetitului sau prin efectele lipogenice ale hiperinsulinemiei cauzate de excesul de cortizol. Striaţiile rezultă din creşterea depunerilor de grăsime subcutanată, care întinde pielea subţire şi rupe ţesuturile subdermice. Aceste striuri sunt deprimate sub suprafaţa pielii din cauza pierderii ţesutului conjunctiv subiacent.

Cauzele majore ale sindromului Cushing includ boala Cushing (adenom hipofizar secretor de ACTH), sindromul ACTH ectopic, un adenom sau carcinom suprarenocortical funcţional şi aportul de glucocorticoizi exogeni în doze mari pe termen lung (sindrom Cushing iatrogen).

În boala Cushing şi în sindromul ACTH ectopic, producţia atât de ACTH, cât şi de cortizol este excesivă. Adenoamele sau carcinoamele corticosuprarenale se caracterizează prin secreţia autonomă de cortizol şi suprimarea ACTH hipofizar. Cauza cea mai probabilă la această pacientă, o femeie de 38 de ani, cu debut gradual al simptomelor, este boala Cushing (adenom hipofizar secretor de ACTH).

Recomandările actuale implică o abordare treptată a evaluării diagnostice. Primul pas este demonstrarea hipercortisolemiei patologice şi confirmarea diagnosticului de sindrom Cushing. Măsurarea cortizolului liber într-un eşantion de urină de 24 de ore recoltat în

ambulatoriu demonstrează o excreţie excesivă de cortizol (niveluri de cortizol liber urinar în 24 de ore >150 pg/24 h) şi este cel mai sensibil şi specific test de screening pentru sindromul Cushing. Valorile cortizolului liber urinar sunt rareori normale în sindromul Cushing. Efectuarea unui test de supresie cu dexametazonă peste noapte de 1 mg va demonstra o lipsă a suprimării normale de către corticosteroidul exogen (dexametazonă) a producţiei de cortizol suprarenal. Testul de supresie a dexametazonei peste noapte se realizează prin prescrierea a 1 mg de dexametazonă la ora 23:00 şi apoi obţinerea unui nivel plasmatic de cortizol în dimineaţa următoare la ora 8:00. La indivizii normali, dexametazona suprimă creşterea de dimineaţă a cortizolului, rezultând niveluri plasmatice de cortizol mai mici de 5 pg/dL (0,14 pmol/L); în sindromul Cushing, secreţia de cortizol nu este suprimată într-un grad atât de mare, iar valorile sunt mai mari de 10 pg/dL (0,28 pmol/L). Dacă rezultatul testului de supresie cu dexametazonă peste noapte este normal, diagnosticul este foarte puţin probabil; dacă nivelul cortizolului fără urină de 24 de ore este de asemenea normal, sindromul Cushing este exclus. Dacă ambele rezultate ale testelor sunt anormale, este prezent hipercortizolismul, iar diagnosticul de sindrom Cushing poate fi considerat stabilit, cu condiţia să fie excluse condiţiile care provoacă rezultate fals pozitive (sindromul pseudo-Cushing) (boală acută sau cronică, obezitate, stări de estrogen ridicat, droguri, alcoolism şi depresie). Testul CRH este un adjuvant util la pacienţii cu niveluri de cortizol urinar crescute la limită, care rezultă dintr-o probabilă stare pseudo-Cushing. La pacienţii cu rezultate echivoce sau limită, se efectuează adesea un test de supresie cu dexametazonă cu doză mică de 2 zile (0,5 mg la fiecare 6 ore pentru opt doze). Răspunsurile normale la acest test exclud diagnosticul sindromului Cushing. Răspunsurile normale sunt un cortizol plasmatic la ora 8:00 mai mic de 5 pg/dL (138 nmol/L); un cortizol liber urinar timp de 24 de ore mai mic de 10 pg/24 h (<28 pmol/24 h); şi un nivel urinar de 17-hidroxicorticosteroizi pe 24 de ore mai mic de 2,5 mg/24 h (6,9 pmol/24 h) sau 1 mg/g creatinina (0,3 mmol/mol creatinina).

Al doilea pas este de a distinge boala independentă de ACTH de boala dependentă de ACTH (Figura 21-14) cu determinarea nivelului plasmatic de ACTH. Testul de supresie cu doze mari de dexametazonă este util pentru diferenţierea secreţiei hipofizare de ACTH ectopică.

Pasul final pentru pacienţii cu boală dependentă de ACTH este de a determina localizarea anatomică a sursei de ACTH prin RMN sau CT subţire (hipofizar, suprarenal, plămân sau altele) sau, dacă este echivoc, prin prelevarea de probe de sinus petrosal inferior (IPSS) sau prelevarea de probe de sinus cavernos (CSS).

CAZUL 114

O masă suprarenală descoperită întâmplător este adesea denumită incidentalom suprarenal. Masa ar putea fi un adenom suprarenal sau un non-adenom, care ar putea fi o malignitate (carcinom suprarenocortical primar, feocromocitom sau un cancer metastatic dintr-o sursă diferită), proces infiltrant, hemoragie sau chist. Evaluarea unei mase suprarenale necesită atât un examen funcţional, cât şi unul anatomic. Evaluarea funcţională este de a determina dacă masa produce exces de hormon suprarenal prin efectuarea unui test de supresie cu dexametazonă (sau cortizol fără urină de 24 de ore) pentru a exclude

hipercortizolismul, prin măsurarea metanefrinelor plasmatice sau urinare pentru a exclude feocromocitomul şi prin măsurarea raportului seric de potasiu şi aldosteron-aldosteron-to-aldosterin.

Din punct de vedere anatomic, leziunea trebuie evaluată pentru a determina nivelul de îngrijorare pentru malignitate. Leziunile precum cea de la acest pacient care sunt mici (<3 cm), omogene şi cu intensitate scăzută a semnalului (<10 HU) sunt probabil adenoame benigne, bogate în lipide. Leziunile care sunt mari (> 6 cm), eterogene şi nu au o intensitate scăzută a semnalului pot fi maligne. Leziunile care sunt funcţionale şi cele care nu îndeplinesc criteriile de benignitate sunt de obicei îndepărtate. Monitorizarea recomandată pentru pacienţii cu o masă care nu este definitiv benignă constă într-o scanare CT de supraveghere 6-12 luni mai târziu pentru a se asigura că aceasta nu este mărită, ceea ce ar sugera o malignitate. Reevaluarea clinică şi/sau hormonală poate fi repetată periodic dacă pacientul dezvoltă simptome în concordanţă cu o tumoare suprarenală hiperfuncţională, deoarece adenoamele nefuncţionale pot (rar) dezvolta supraproducţie de hormoni la un moment ulterior.

CAZUL 115

Alte simptome ale insuficienţei suprarenale cronice includ anorexia, greaţa, vărsăturile, hipoglicemia şi modificările de personalitate. Examinatorul ar trebui să caute, de asemenea, modificări ortostatice ale tensiunii arteriale şi ale pulsului, hiperpigmentarea membranelor mucoase şi a altor zone, vitiligo şi pierderea părului axilar şi pubian.

Sodiul seric este de obicei scăzut şi potasiul seric ridicat. În boala Addison, deficitul de cortizol este asociat cu un deficit de aldosteron, rezultând o pierdere renală nereglată de sodiu şi o retenţie de potasiu. Descoperirile suplimentare ale chimiei sângelui care sugerează boala Addison includ acidoză uşoară, azotemie şi hipoglicemie.

Diagnosticul de hipoadrenocorticism poate fi stabilit prin efectuarea unui test de stimulare cu ACTH. În boala Addison, există un nivel scăzut de cortizol plasmatic la ora 8:00 şi practic nu există o creştere a cortizolului plasmatic la 30 de minute şi 60 de minute după administrarea a 250 pg de ACTH sintetic (cosyntropin) intravenos sau intramuscular. La o specificitate de 95%, sensibilitatea testului de stimulare cu cosintropină de 250 pg este de 97% pentru insuficienţa suprarenală primară.

Hipotensiunea arterială, inclusiv hipotensiunea în decubit, apare la aproximativ 90% dintre pacienţii cu boala Addison şi poate provoca simptome ortostatice şi sincopă. Aceste simptome sunt legate de contracţia de volum rezultată din pierderile renale nereglate de sodiu.

Deficitul de cortizol duce de obicei la pierderea poftei de mâncare şi la tulburări gastrointestinale, inclusiv greaţă şi vărsături. Pierderea în greutate este frecventă şi, în cazurile cronice, poate fi profundă (>15 kg).

În insuficienţa suprarenală primară, nivelul de cortizol plasmatic persistent scăzut sau absent are ca rezultat o hipersecreţie marcată de ACTH de către hipofizar. ACTH are activitate hormonală intrinsecă de stimulare a melanocitelor, provocând o varietate de modificări pigmentare ale pielii, inclusiv hiperpigmentare generalizată.

CAZUL 116

Consecinţele majore ale excesului cronic de aldosteron sunt retenţia de sodiu şi pierderea de ioni de potasiu şi hidrogen de către rinichi. Aldosteronul se leagă de receptorul mineralocorticoid din citosol. Complexul steroizi-receptor se deplasează apoi în nucleul celulei ţintă şi creşte transcripţia ADN-ului, inducerea ARNm şi stimularea sintezei proteinelor de către ribozomi. Proteinele stimulate de aldosteron au două efecte: un efect rapid, de creştere a activităţii canalelor epiteliale de sodiu (ENaC) prin creşterea inserţiei ENaC-urilor în membrana celulară dintr-un bazin citosol şi un efect mai lent de creştere a sintezei ENaC-urilor. Una dintre genele activate de aldosteron este gena pentru kinaza reglată cu ser şi glucocorticoizi (sgk), o proteinkinază serin-treonină. Produsul genei sgk creşte activitatea ENaC (Figura 21-10). Aldosteronul creşte, de asemenea, ARNm pentru cele trei subunităţi care compun ENaC. Aldosteronul se leagă, de asemenea, direct de receptori membranari diferiţi cu o afinitate mare pentru aldosteron şi, printr-o acţiune rapidă, nongenomică, creşte activitatea schimbătorilor membranari Na+-K+ pentru a creşte Na+ intracelular. În tubii renali distali şi canalele colectoare, aldosteronul acţionează pentru a promova schimbul de Na+ cu K+ şi H+, provocând retenţie de Na+, diureză K+ şi creşterea acidităţii urinei. În altă parte, acţionează pentru a creşte reabsorbţia Na+ din lichidul colonic, saliva şi transpiraţie. Creşterea sodiului este asociată cu retenţia de lichide, tocind hipernatremia. Efectul net în aldosteronismul primar este hipernatremia uşoară, hipokaliemia şi acidoza observate la acest pacient.

Hipertensiunea arterială rezultă din retenţia de sodiu subiacentă şi expansiunea ulterioară a volumului plasmatic. Diureza prelungită de potasiu produce simptome de epuizare a potasiului, inclusiv slăbiciune musculară, crampe musculare, nicturie (urinat frecvent pe timp de noapte) şi lasitate. Se poate dezvolta o tocire a funcţiei baroreceptoare, manifestată prin scăderi posturale ale tensiunii arteriale fără tahicardie reflexă.

Depleţia prelungită de potasiu dăunează rinichilor (nefropatie hipokaliemică), determinând o rezistenţă la hormonul antidiuretic (vasopresină). Pacienţii pot fi în imposibilitatea de a concentra urina (diabet insipid nefrogen), ducând la simptome de sete şi poliurie şi constatarea unei greutăţi specifice a urinei scăzute (<1,010). Electroliţii urinari arată o cantitate necorespunzător de mare de potasiu în urină.

Diagnosticul de aldosteronism primar este deja sugerat prin constatarea hipokaliemiei la un pacient netratat cu hipertensiune arterială. În prezent, cel mai bun test de screening pentru aldosteronismul primar presupune determinarea concentraţiei plasmatice de aldosteron (normal: 1-16 ng/dL) şi a activităţii reninei plasmatice (normal: 1-2,5 ng/mL/h) şi calcularea raportului plasmatic aldosteron-renină (normal: <25). Pacienţii cu un raport aldosteron-renină de 30 sau mai mult necesită o evaluare suplimentară.

Evaluarea ulterioară implică măsurarea excreţiei urinare de aldosteron în 24 de ore şi a nivelului de aldosteron în plasmă cu pacientul cu o dietă care conţine mai mult de 120 mEq de Na+ pe zi. Excreţia urinară de aldosteron depăşeşte 14 pg/zi, iar aldosteronul plasmatic este de obicei mai mare de 90 pg/mL în aldosteronismul primar. CT sau RMN de înaltă rezoluţie a glandelor suprarenale poate ajuta, de asemenea, la diferenţierea între adenom suprarenal şi hiperplazia suprarenală bilaterală. Standardul de aur pentru diagnostic este prelevarea venoasă suprarenală bilaterală, care este mai sensibilă şi mai specifică decât imagistica, pentru a identifica o cauză unilaterală şi anume un adenom suprarenal care determină aldosteronismul primar.

CAZUL 117

Acest pacient are probabil hipoaldosteronism hiporeninemic (acidoza tubulara renala de tip IV), o afectiune caracterizata prin hiperkaliemie si acidoza in asociere cu boala renala cronica (de obicei usoara). Se crede că sindromul se datorează unei deteriorări a producţiei de renină de către aparatul juxtaglomerular, asociată cu o boală renală de bază. Boala cronică de rinichi nu este, de obicei, suficient de gravă în sine pentru a explica hiperkaliemia. Secreţia afectată atât a ionului de potasiu, cât şi a ionului de hidrogen în tubul renal provoacă hiperkaliemia observată şi acidoză metabolică.

Alte cauze ale hipoaldosteronismului includ (1) adrenalectomia bilaterală; (2) insuficienţă adrenocorticală acută sau cronică; (3) ingestia de mineralocorticoizi exogeni (fludrocortizon) sau inhibitori ai enzimei 110-hidroxisteroid dehidrogenază de tip 2 (lem dulce), care conduc la retenţia de sodiu, extinderea volumului şi suprimarea producţiei de renină; (4) hipopituitarism de lungă durată, care are ca rezultat atrofia zonei glomeruloase; (5) hipoplazia suprarenală congenitală, cauzată de una sau mai multe anomalii enzimatice în biosinteza mineralocorticoizilor; şi (6) pseudohipoaldosteronism, în care există rezistenţă tubulară renală la hormonii mineralocorticoizi, probabil din cauza unei deficienţe a receptorilor hormonilor mineralocorticoizi.

Nivelurile plasmatice şi urinare de aldosteron şi activitatea reninei plasmatice sunt în mod constant scăzute şi nu răspund la stimularea prin administrarea de ACTH, postura verticală, restricţia alimentară de sodiu şi administrarea de furosemid.

CAZUL 118

Hiperplazia suprarenală congenitală este o boală relativ frecventă, care apare la 1 din 5000 până la 1 din 15.000 de naşteri. De departe, cea mai frecventă cauză a hiperplaziei suprarenale congenitale este deficitul de 210-hidroxilază. În perioada nou-născutului, există două prezentări clasice ale hiperplaziei suprarenale congenitale rezultate din deficienţa clasică de 210-hidroxilază: pierderea de sare şi pierderea de sare (numită şi „virilizare simplă”). Nou-născuţii cu forma de pierdere de sare au deficienţe severe de cortizol şi aldosteron şi, dacă nu sunt diagnosticaţi şi netrataţi, vor dezvolta criză suprarenală potenţial letală şi pierderea de sare la vârsta de 2-3 săptămâni. Deoarece aceasta este o

afecţiune gravă, care este relativ comună cu un tratament cunoscut, este sensibil să se efectueze screening-ul nou-născuţilor pentru această afecţiune.

Mai mult de 90% din cazuri se datorează unei deficienţe a enzimei steroid 210-hidroxilază. Enzima 210-hidroxilază (citocromul P450c21) este codificată de gena CYP21A2. Au fost raportate peste 50 de mutaţii diferite ale CYP21A2, reprezentând probabil o gamă largă de fenotipuri de hiperplazie suprarenală congenitală. Cele mai frecvente 15 mutaţii, care constituie 90-95% din alele, derivă din recombinarea intergenică a secvenţelor de ADN dintre gena CYP21A2 şi o pseudogenă învecinată (o genă inactivă care este transcrisă, dar nu este tradusă). Aceste mutaţii intergenice CYP21A2 sunt cauzate de conversia unei porţiuni din secvenţa genei active CYP21A2 într-o secvenţă pseudogenică, rezultând o genă mai puţin activă sau inactivă (conversie genetică).

Activitatea afectată a CYP21A2 sau CYP11B1 determină producerea deficitară atât de cortizol, cât şi de aldosteron. Cortizolul seric scăzut stimulează producţia de ACTH; apare hiperplazia suprarenală şi se acumulează steroizi precursori, în special 17-hidroxiprogesteron. Precursorii acumulaţi nu pot intra pe calea de sinteză a cortizolului şi astfel se revarsă în calea de sinteză a androgenilor, formând androstenedionă şi DHEA/DHEAS. Expunerea prenatală la androgeni în exces are ca rezultat masculinizarea fătului feminin, ducând la genitale ambigue la naştere. Nou-născuţii masculi au organe genitale normale.

CAZUL 119

Cauzele amenoreei pot fi clasificate în patru mari categorii: (1) procese fiziologice normale, cum ar fi sarcina şi menopauza; (2) tulburări ale uterului sau ale căii fluxului menstrual, cum ar fi distrugerea endometrului cuplată cu o infecţie intrauterină după chiuretaj (sindromul Asherman); (3) tulburări ale ovarului, cum ar fi insuficienţa gonadală rezultată dintr-o serie de anomalii cromozomiale, de dezvoltare şi structurale; tulburări autoimune; pierderea prematură a foliculilor; şi sindroame slab înţelese în care foliculii ovarieni sunt rezistenţi la stimularea gonadotropinei; şi (4) tulburări ale hipotalamusului sau hipofizarului, care au ca rezultat fie o lipsă, fie o secreţie dezordonată de GnRH şi, în consecinţă, o producţie insuficientă de steroizi ovarieni. Cauzele disfuncţiei hipotalamice sau pituitare includ tumorile secretoare de prolactină, hipotiroidismul, stresul excesiv şi exerciţiile fizice şi pierderea în greutate.

Această pacientă are probabil sindromul ovarului polichistic (PCOS), evidenţiat de obezitate, amenoree şi hirsutism. Dar sarcina trebuie exclusă, deoarece a fost activă sexual cu măsuri de control al naşterii îndoielnice.

Pacienţii cu PCOS sunt adesea obezi, cu hiperinsulinemie, rezistenţă la insulină şi dislipidemie. În plus, au niveluri plasmatice crescute de androgeni, împreună cu niveluri crescute de estrogen plasmatic. Estrogenul predominant este estrona derivată din aromatizarea periferică a androgenilor suprarenalii din celulele granuloasei (de către enzima aromatază [citocromul P450, CYP19A1]).

Se crede că hiperinsulinemia este un factor etiologic cheie în PCOS. Insulina are ca rezultat scăderea sintezei hepatice a globulinei de legare a hormonilor steroizi (SHBG) şi a proteinei de legare a factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGFBP-1) (Figura 2212). Nivelurile scăzute ale acestor proteine de legare au ca rezultat o creştere a androgenilor liberi, estrogenilor şi IGF-1. Nivelurile ridicate de insulină şi IGF-1 stimulează receptorul IGF-1, ducând la creşterea producţiei de androgeni tecali ca răspuns la LH, contribuind la hiperandrogenemie. Nivelurile ridicate de androgeni împiedică dezvoltarea foliculilor şi perturbă relaţiile de feedback care în mod normal au ca rezultat selecţia unui folicul dominant pentru ovulaţie. Anovulaţia rezultată este asociată cu amenoree şi hiperplazie endometrială indusă de estrogen, cu sângerare interpusă consecutivă. Nivelurile crescute de estrogen sunt, de asemenea, implicate în dezvoltarea cancerului endometrial. Astfel, evenimentele care au loc în creier, ovar şi sânge ale pacienţilor cu PCOS lucrează împreună pentru a crea un cerc vicios care menţine relaţiile de feedback aberante.

CAZUL 120

Dismenoreea poate fi o tulburare primară în care nu este prezentă nicio boală pelvină identificabilă sau poate fi secundară unei boli pelvine subiacente. Printre cele mai frecvente cauze se numără endometrioza, leiomioamele, infecţiile pelvine cronice şi aderenţele din infecţii anterioare sau sarcini ectopice. În cele din urmă, dismenoreea poate apărea ca parte a sindromului premenstrual, în care este asociată cu alte simptome, inclusiv balonare, creştere în greutate, edem, iritabilitate, schimbări de dispoziţie şi acnee. Constelaţia de simptome a acestei paciente în combinaţie cu lipsa problemelor medicale anterioare şi examenul fizic normal fac din sindromul premenstrual cel mai probabil diagnosticul.

Dismenoreea în sindromul premenstrual şi în dismenoreea primară se datorează producţiei dezordonate sau excesive de prostaglandine de către endometrul secretor al uterului. Pacienţii cu dismenoree au o producţie excesivă de prostaglandine F2a, care stimulează contracţiile miometriale ale uterului. Contracţiile excesive ale miometrului provoacă ischemia muşchiului uterin, stimulând astfel fibrele dureroase uterine. Anxietatea, frica şi stresul pot scădea pragul durerii şi, prin urmare, pot exagera importanţa acestor simptome de la un pacient la altul şi în timp la un anumit pacient.

Primul pas în tratarea pacienţilor cu sindrom premenstrual este încurajarea modificărilor stilului de viaţă, cum ar fi mai mult somn, exerciţii fizice, o dietă îmbunătăţită şi întreruperea sau scăderea consumului de tutun, alcool şi cofeină. Terapia farmacologică cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) s-a dovedit benefică în plus faţă de modificarea comportamentală. În plus, durerea poate fi tratată cu farmacoterapie lunară cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor, cum ar fi AINS.

CAZUL 121

În efortul de a standardiza nomenclatura folosită pentru a descrie cauzele sângerării uterine anormale, Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică a propus un nou sistem de clasificare în 2011. Acest sistem cuprinde cele mai frecvente patologii asociate sângerărilor

uterine anormale. Include polip uterin, adenomioză, leiomiom, malignitate (şi hiperplazie endometrială); coagulopatie; Disfuncţie ovulatorie; şi cauze endometriale, iatrogenice şi neclasificate încă. Acest sistem de nomenclatură acum universal acceptat este poate uşor reţinut de acronimul PALM-COEIN.

Expunerea la estrogen fără opoziţie fără progesteron în perioada perimenopauză sau postmenopauză poate duce la hiperplazia endometrială. Cu excesul continuu de estrogen, această hiperplazie endometrială poate evolua spre cancer endometrial. Stimularea neopusă cu estrogeni poate apărea din cauza (1) tulburărilor ovariene (de exemplu, anovulaţia cronică); (2) aromatizarea periferică îmbunătăţită a androgenilor suprarenale de către CYP19A1; sau (3) terapie cu estrogeni fără suplimentarea adecvată cu progestativ.

La femeile aflate în postmenopauză, o cincime din cazurile de sângerare vaginală se dovedesc a fi cancer endometrial.

CAZUL 122

Aproximativ 15% dintre cupluri sunt infertile. Se estimează că infertilitatea se datorează factorilor feminini în aproximativ 30% din cazuri şi că aproximativ 30% din cazuri se datorează unei combinaţii de factori feminini şi masculini. (Aproximativ 30% din cazuri se datorează numai factorilor masculini, iar aproximativ 10% din cazuri sunt inexplicabile.) Patruzeci la sută din cazurile de infertilitate feminină se datorează insuficienţei ovulatorii, aşa cum se întâmplă în tulburările hipotalamice, hipofizare şi ovariene. Alte 40% din cazuri se datorează bolii endometriale sau tubare, aşa cum se întâmplă în cazul infecţiilor pelvine şi endometriozei. Zece la sută se datorează unor cauze mai puţin frecvente, precum cele care afectează producţia de GnRH de către hipotalamus sau efectul hormonului asupra hipofizei (boala tiroidiană, hiperprolactinemie) şi cele care afectează feedback-ul ovarian (hipergonadism, boala ovarului polichistic). Ultimele 10% din cazuri sunt de cauză necunoscută.

Cea mai probabilă cauză a infertilităţii acestei paciente este cicatricile endometriale şi tubare, ca urmare a infecţiilor sale anterioare cu transmitere sexuală. Infecţiile cum ar fi gonoreea şi infecţiile cu chlamydia adesea asimptomatice pot provoca cicatrici şi aderenţe. Această cicatrice poate împiedica transportul şi implantarea spermatozoizilor sau a ovulelor. Istoricul ei de menstruaţie regulată şi examinarea ei normală pledează împotriva celorlalte cauze ale infertilităţii feminine (altele decât cele idiopatice). În cele din urmă, este posibil ca infertilitatea să rezulte de la soţul ei (infertilitate cu factor masculin) şi nu de la pacienta însăşi.

CAZUL 123

Diagnosticul cel mai probabil este preeclampsia-eclampsie. Deşi preeclampsia poate fi dificil de diferenţiat de hipertensiunea esenţială care se dezvoltă în timpul sarcinii, faptul că hipertensiunea pacientului s-a dezvoltat după săptămâna 20 şi a fost asociată cu edem şi proteinurie sugerează puternic un diagnostic de preeclampsie.

Factorii predispozanţi pentru dezvoltarea preeclampsiei includ prima sarcină, sarcini anterioare multiple, diabet zaharat preexistent sau hipertensiune arterială, aluniţă hidatiformă, malnutriţie şi antecedente familiale de preeclampsie.

Din motive neclare (poate mediate imun), modificările care apar în mod normal în vasele de sânge ale peretelui uterin la începutul implantării nu apar la pacienţii cu preeclampsie-eclampsie. Se stabileşte o stare de ischemie placentară relativă. Sunt eliberaţi factori nedeterminaţi care provoacă deteriorarea endoteliului vascular. Această afectare apare mai întâi în interiorul placentei şi mai târziu în tot corpul. Leziunile endoteliale modifică echilibrul dintre vasodilataţie şi vasoconstricţie, cu vasoconstricţie crescută a vaselor de sânge mici şi hipoperfuzie şi ischemie ale ţesuturilor din aval şi hipertensiune arterială sistemică. Bariera de celule endoteliale dintre trombocite şi colagenul membranelor bazale este spartă. Ca urmare a acestor modificări, agregarea trombocitară creşte, cascada de coagulare este activată şi se produc substanţe vasoactive, provocând scurgeri capilare. Rezultă hipoperfuzie tisulară suplimentară, formarea de edem şi proteinurie. Toate aceste procese provoacă leziuni endoteliale suplimentare, creând astfel un cerc vicios. Interesante speculaţii recente s-au centrat pe potenţialul serotoninei de a modula vasodilataţia sau respectiv vasoconstricţia prin intermediul receptorilor serotoninei 5-HT1 sau 5-HT2. Noile date invocă, de asemenea, un rol pentru autoanticorpii agonistici direcţionaţi împotriva celei de-a doua bucle extracelulare a receptorului angiotensinei II ATI, rezultând vasospasmul asociat cu preeclampsie.

Riscurile pentru făt de preeclampsie-eclampsie sunt consecinţa deteriorării şi insuficienţei placentare şi includ întârzierea creşterii intrauterine şi hipoxia.

Pacienţii pot dezvolta complicaţii multiple ca urmare a preeclampsiei, inclusiv hipertensiune arterială malignă, leziuni hepatice (necroza periportală, congestia şi hemoragia pot duce la valori crescute ale funcţiei hepatice şi, în cele din urmă, la ruperea capsulei hepatice), modificări renale (umflarea celulelor endoteliale glomerulare, proliferarea lumenului îngust al glomerului mezangial, proliferarea lumenului îngust al glomerului şi al capulelor marcate). ischemie corticală care poate evolua spre necroză deschisă şi leziune renală acută), trombocitopenie, coagulopatie intravasculară diseminată şi accidente cerebrovasculare. Eclampsia sau crizele materne care rezultă din ischemia cerebrală şi hemoragia petehială pot apărea în acest cadru sau pot apărea ca prima manifestare a bolii. Naşterea fătului este singurul remediu definitiv pentru acest sindrom, care poartă o rată mare de mortalitate pentru mamă şi copil.

CAZUL 124

Se estimează că infertilitatea se datorează factorilor masculini în aproximativ 30% din cazuri şi din cauza unei combinaţii de factori masculini şi feminini în alte 30%. În general, dintre cazurile datorate factorilor masculini, aproximativ 50% sunt potenţial tratabile. Cauzele identificabile ale infertilităţii masculine sunt clasificate în trei mari categorii: (1) cauze pretesticulare; (2) cauze testiculare; şi (3) cauze post-testiculare. Cauzele pretesticulare sunt în general de natură hormonală şi includ tulburări hipotalamo-

hipofizare, tulburări tiroidiene, tulburări suprarenale şi medicamente care pot afecta secreţia sau acţiunea hormonală. Cauzele testiculare pot fi cromozomiale (sindromul Klinefelter) sau de dezvoltare (criptorhidie) sau pot rezulta din varicocel, traumatisme, infecţie (oreion) sau medicamente şi toxine. Cauzele posttesticulare includ obstrucţia ductală şi cicatrizarea, ejacularea retrogradă, anticorpii la sperma sau plasma seminal, anomalii de dezvoltare (defecte anatomice ale penisului), insensibilitate la androgeni, tehnică coitală slabă şi disfuncţie sexuală. În ciuda evaluării, multe cazuri de infertilitate masculină sunt de natură idiopatică, fără o cauză identificabilă în prezent.

Având în vedere istoricul infecţiilor cu transmitere sexuală şi constatările de la examenul fizic de neregularitate epididimală, cel mai probabil diagnosticul este obstrucţia bilaterală a fluxului de spermatozoizi.

Analiza spermei ar trebui să evidenţieze oligospermia (<15 milioane de spermatozoizi/ml spermă) sau, mai probabil, azoospermia (absenţa spermatozoizilor). Aceste anomalii ar fi de aşteptat deoarece anomaliile epididimale la examinare sugerează obstrucţia bilaterală a fluxului de spermatozoizi. LH, FSH şi testosteronul ar trebui să fie toate normale, deoarece nu sunt prezente defecte în axa hipotalamo-hipofizară sau în testicule.

Testarea fructozei în lichidul seminal a fost efectuată cândva deoarece fructoza este produsă în veziculele seminale, iar absenţa acesteia în materialul seminal implică o obstrucţie a canalelor ejaculatoare. Acest test este utilizat în prezent cu moderaţie, punând mai mult accent pe volumul scăzut de spermă ca test de screening şi ecografia transrectală a prostatei ca test de confirmare. Obstrucţia canalelor ejaculatoare este puternic sugerată de un diametru anteroposterior al veziculei seminale de peste 1,5 cm la ecografie. Biopsia testiculară poate fi, de asemenea, utilă pentru a distinge patologia testiculară intrinsecă de obstrucţia ductală.

CAZUL 125

Diagnosticul de hiperplazie benignă de prostată este suspectat pe baza anamnezei şi a examenului fizic. Un chestionar cu indice de simptome poate fi administrat pacientului pentru a evalua în mod obiectiv severitatea şi complexitatea simptomelor. Examenul rectal digital evidenţiază mărirea prostatei. Mărirea prostatică poate fi focală sau difuză, iar gradul de mărire nu se corelează neapărat cu gradul de simptome. Azotul ureic din sânge şi creatinina serică sunt măsurate pentru a exclude insuficienţa renală, iar analiza de urină este efectuată pentru a exclude infecţia. La majoritatea pacienţilor, acest lucru este suficient pentru a pune diagnosticul de hiperplazie benignă de prostată. O evaluare urodinamică cu uroflowmetrie şi cistometrie poate fi întreprinsă pentru a evalua semnificaţia tulburării. Aceste studii de presiune-flux pot ajuta la determinarea pacienţilor care sunt mai puţin probabil să beneficieze de operaţia de prostată, oferind informaţii despre funcţia detrusorului. Ecografia renală sau urografia intravenoasă poate fi efectuată la pacienţii cu hematurie sau cu suspiciune de hidronefroză. Ecografia de prostată cu posibilă biopsie poate fi necesară pentru a exclude cancerul de prostată ca cauză a simptomelor.

Deşi cauza reală a hiperplaziei benigne de prostată este neclară, mai mulţi factori au fost identificaţi ca factori contributivi. Acestea includ creşterea prostatei legată de vârstă, prezenţa unei capsule prostatice, hormoni androgeni şi receptorii acestora (în special dihidrotestosteronul), interacţiunile stromal-epiteliale şi factorii de creştere (FGF, TGF) şi răspunsurile detrusorului.

Acest pacient are atât simptome iritative, cât şi simptome obstructive. Simptomele sale iritative includ frecvenţa urinară, nicturie şi urgenţă. Acestea apar ca urmare a hipertrofiei şi disfuncţiei vezicii urinare. Simptomele sale obstructive includ golirea incompletă şi driblingul postvial. Acestea sunt cauzate de distorsiunea şi îngustarea gâtului vezicii urinare şi a uretrei prostatice, ducând la golirea incompletă a vezicii urinare.

CAZUL 126

Crizele de gută sunt de obicei precipitate de o combinaţie de factori de stres metabolici şi fizici, fie în situaţia subexcreţiei de urati, observată în marea majoritate a cazurilor, fie a supraproducţiei de urati. Insuficienţa renală uşoară poate fi asociată cu o scădere a ratei de filtrare glomerulară şi, prin urmare, cu o excreţie slabă a uratilor. Adăugarea recentă a unui diuretic a exacerbat şi mai mult această afectare de bază.

Mai multe căi inflamatorii sunt invocate de cristalele de urat încărcate negativ. De exemplu, ei activează calea clasică a complementului ai cărei produse de scindare servesc ca chemoatractanţi eficienţi pentru neutrofile. Sistemul kinină este stimulat şi de cristale, contribuind la semnele inflamatorii observate la examinare, cum ar fi sensibilitatea şi eritemul din vasodilataţie locală. În plus, macrofagele fagocitează cristalele de urat, iniţiind eliberarea de citokine proinflamatorii (de exemplu, IL-1, TNF10, TNFa, IL-8, PGE2), care activează endoteliul vascular, încurajând aderenţa şi migrarea neutrofilelor. Neutrofilele sunt capabile să-şi simuleze propria recrutare prin eliberarea de leucotrienă B4 ca răspuns la fagocitoza cristalelor de urat.

Terapia pentru un atac de gută acut ar trebui să vizeze mediatorii proinflamatori descrişi anterior. AINS, cum ar fi ibuprofenul, reduc sinteza prostaglandinelor; colchicina afectează migrarea neutrofilelor în articulaţii; iar corticosteroizii dezactivează celulele mielomonocitare responsabile de fagocitoza cristalelor şi eliberarea ulterioară de citokine. Deoarece crizele de gută sunt de obicei evenimente autolimitate, se oferă tratament pentru a atenua simptomele şi a reduce durata erupţiei. Pe de altă parte, probenecidul (care este un agent uricozuric, inhibă resorbţia tubulară renală a urat), alopurinol şi febuxostat (care sunt inhibitori ai xantinoxidazei, care interferează cu conversia hipoxantinei şi xantinei în acid uric) şi pegloticaza (care transformă acidul uric în metabolitul de alantoină, un metabolit alantoin activ şi excret solubil). sunt de obicei rezervate pentru prevenirea atacurilor viitoare.

CAZUL 127

Acest pacient are probabil o vasculită cu complex imun. Când se manifestă în piele, se mai numeşte şi vas mic cutanat sau vasculită leucocitoclastică.

Complexele imune sunt generate prin combinarea unui antigen şi a unui anticorp. În acest caz, antigenul este penicilina pe care persoana o ia în mod regulat timp de o săptămână. Penicilina a stimulat un răspuns de anticorpi, ducând la producerea de anticorpi împotriva penicilinei şi apoi la legarea acesteia. Complexele antigenanticorpi sunt solubile şi se depun în spaţiul subendotelial; în acest caz, în vasele mici ale pielii. Acolo, ele declanşează un răspuns inflamator, care provoacă o erupţie cutanată. Dacă alimentarea cu antigen nou este întreruptă (de exemplu, prin oprirea medicaţiei), complexele imune sunt eliminate de sistemul imunitar şi procesul se rezolvă.

Acelaşi proces poate afecta şi articulaţiile şi rinichii, ambele zone bogate în vase de sânge mici. Organele specifice afectate depind de solubilitatea complexului specific antigen-anticorp.

CAZUL 128

Suspiciunea acestei paciente că artralgiile ei pot fi explicate de lupus este susţinută de o prevalenţă ridicată a lupusului eritematos sistemic (LES) în rândul femeilor afro-americane – aproximativ 1 din 250 – precum şi de antecedentele familiale ale acestei tulburări. Simptomele sunt foarte variabile, dar tind să fie stereotipate la un anumit individ (adică, caracteristicile clinice proeminente rămân adesea constante de-a lungul anilor). Deoarece LES poate afecta multe organe, este important să se facă o revizuire amănunţită a sistemelor. Simptomele cutanate, cum ar fi fotosensibilitatea şi o varietate de erupţii cutanate specifice LES (inclusiv o erupţie pe regiunea malară, modificări pigmentare discoide ale urechii externe şi eritem peste dorsul degetelor) sunt frecvente. Ca şi cei cu alte boli mediate de complexul imun, pacienţii cu LES pot manifesta o poliartrită simetrică neerozivă. Boala renală, care ia forma unui spectru de glomerulonefritide, se poate prezenta cu hematurie sau simptome de insuficienţă renală. Pacienţii pot manifesta o varietate de tulburări hematologice (inclusiv anemie hemolitică, trombocitopenie şi leucopenie), inflamaţie a suprafeţelor seroase (inclusiv pleurită, pericardită şi peritonită), precum şi mai multe sindroame neurologice (de exemplu, convulsii, sindrom cerebral organic).

Mai multe expuneri de mediu au fost asociate definitiv cu iniţierea bolii în LES. Acestea includ expunerea la lumina soarelui (asociată atât cu debutul bolii, cât şi cu erupţii), infecţia virală (expunerea la virusul Epstein-Barr este puternic asociată cu LES la copii) şi anumite medicamente. Aceştia sunt agenţi la care oamenii sunt expuşi în mod obişnuit, ceea ce sugerează că persoanele care dezvoltă LES au anomalii subiacente care îi fac deosebit de susceptibili la iniţierea bolii.

Aceste mecanisme includ (1) depunerea subendotelială a complexelor imune, în care antigenele sunt derivate din celulele deteriorate sau pe moarte; (2) legarea autoanticorpilor la moleculele extracelulare din organele ţintă (de exemplu, piele, articulaţii, rinichi, elemente sanguine), care activează funcţiile efectoare inflamatorii şi induce leziuni la acel loc; şi (3) inducerea morţii celulare de către autoanticorpi.

Istoria naturală a LES este caracterizată printr-un curs recurent, remisiv. Erupţiile reflectă memoria imunologică, declanşată de reprovocarea unui sistem imunitar amorsat cu antigen. Numeroşi stimuli, cum ar fi infecţiile virale, expunerea la lumină ultravioletă şi involuţia endometrială şi epitelială mamară pot induce apoptoza, care furnizează antigene care stimulează imunitatea. În ciuda acestui curs, ratele de supravieţuire la 10 ani depăşesc de obicei 85%.

CAZUL 129

A. Acest pacient are sindromul Sjogren, care apare la aproximativ 1-3% din

populatia adulta. Sindromul Sjogren este de aproximativ 9 ori mai răspândit la femei decât la bărbaţi. Persoanele afectate manifestă frecvent uscăciune intensă a ochilor (xeroftalmie) şi a gurii (xerostomie), dând naştere denumirii alternative de keratoconjunctivită sicca.

B. Uscăciunea căilor respiratorii poate da naştere la răguşeală şi bronşită recurentă. Mai mult, atunci când activarea imună este severă, pacienţii prezintă simptome sistemice, inclusiv oboseală, artralgie, mialgie şi febră scăzută. Alte sisteme de organe potenţial afectate includ rinichii, plămânii, articulaţiile şi ficatul (rezultând nefrită interstiţială, pneumonită interstiţială, poliartrita neerozivă şi, respectiv, inflamaţia căilor biliare intrahepatice). Jumătate dintre persoanele afectate suferă de boală tiroidiană autoimună. Acei pacienţi cu boală deosebit de gravă prezintă un risc crescut de vasculită cutanată (inclusiv purpură palpabilă şi ulceraţii ale pielii) şi tulburări limfoproliferative (de exemplu, limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei [MALT]).

CAZUL 130

A. Miopatiile inflamatorii, polimiozita şi dermatomiozita, au câteva caracteristici patologice similare, dar au şi unele distinctive. Acestea includ implicarea neregulată, prezenţa infiltratelor inflamatorii şi zonele cu afectare şi regenerare musculară. În polimiozită, inflamaţia este localizată în jurul fibrelor musculare individuale („perimiocite"), iar infiltratul este predominant celulele T (CD8+ > CD4+) şi macrofage. S-a sugerat că inflamaţia observată în polimiozită este condusă de autoantigenele exprimate în mediul muscular, având în vedere repertoriul limitat de celule T atât în limfocitele circulante, cât şi în limfocitele infiltrate musculare.

În dermatomiozită, patologia arată destul de diferit, deşi rezultatul — slăbiciune musculară profundă — este acelaşi. Principalele semne patologice ale acestei afecţiuni includ atrofia la periferia fasciculelor musculare („atrofie perifasciculară") şi un infiltrat predominant de celule B şi CD4+ T localizat în spaţiul perifascicular şi perivascular din jurul capilarelor (care sunt reduse ca număr). Se observă şi activarea cascadei complementului. Implicarea majoră a capilarelor a determinat mulţi experţi să sugereze că tulburarea primară în dermatomiozită este o vasculită a vaselor mici, miozita care apare mai târziu ca urmare a ischemiei şi reparării tisulare. Modificările caracteristice ale pielii şi ale unghiilor capilare observate la pacienţii cu dermatomiozită sprijină acest lucru.

noţiune.

Există patru criterii caracteristice pentru diagnosticul polimiozitei: (1) slăbiciune; (2) parametrii de laborator crescuti ai ţesutului muscular (de exemplu, creatin fosfokinaza sau aldolaza); (3) o electromiogramă iritabilă la evaluarea electrodiagnostic (producând unde ascuţite şi descărcări spontane); şi (4) un infiltrat inflamator la evaluarea histologică.

La pacienţii adulţi, noul diagnostic al unei miopatii inflamatorii anunţă frecvent apariţia concomitentă sau dezvoltarea ulterioară (în decurs de 1-5 ani) a unei tumori maligne. Veridicitatea acestei observaţii a fost confirmată în mai multe studii pe populaţie care leagă diagnosticele de dermatomiozită şi polimiozită cu diferite tipuri de cancer din registrele de cancer. Un diagnostic de dermatomiozită implică un risc de două ori mai mare de apariţie a malignităţii incidente, în special cancere de stomac, plămâni, sân, colon şi ovar.

CAZUL 131

Fiziopatologia poliartritei reumatoide este centrată în jurul căptuşelilor sinoviale ale articulaţiilor. Sinovia normală are 1-3 straturi celulare grosime. În artrita reumatoidă, sinoviala este semnificativ îngroşată şi conţine celule inflamatorii în interstiţiu, inclusiv celule T, celule B şi macrofage. Acest ţesut inflamator poate invada oasele şi cartilajele adiacente, dând seama de eroziunile osoase şi distrugerea articulaţiilor.

Se crede că artrita reumatoidă apare atunci când un factor de mediu (cum ar fi o infecţie) declanşează un răspuns autoimun la antigenele prezenţi în sinoviale şi în alte părţi ale corpului. Cu toate acestea, specificul nu a fost identificat. Nu au fost identificaţi agenţi infecţioşi siguri ca agenţi cauzali în artrita reumatoidă. De asemenea, mecanismele autoimune implicate în declanşarea şi menţinerea răspunsului inflamator reumatoid nu au fost identificate definitiv, deşi TNF joacă un rol central. S-au găsit factori genetici, care decurg din observaţia că gemenii identici au o rată de concordanţă de 15-35% de dezvoltare a artritei reumatoide. S-a găsit un subset specific de alele MHC clasa II care determină dezvoltarea şi severitatea bolii.

Timp de mulţi ani, pilonul de bază al tratamentului pentru artrita reumatoidă a implicat agenţi imunosupresori nespecifici. Mai recent, modificatorii biologici ai căilor patogene definite au fost utilizaţi cu succes pentru a trata boala. Inhibitorii de TNFa au fost primii care au fost dezvoltaţi şi funcţionează prin sechestrarea TNFa, astfel încât acesta să nu poată menţine răspunsul inflamator. Sunt fie receptori TNFa solubili, fie anticorpi monoclonali care leagă TNFa liber şi îl elimină din organism. Strategii terapeutice similare au fost folosite pentru a bloca efectele inflamatorii ale IL-10 şi IL-6, iar noi agenţi sunt în curs de dezvoltare pentru încă alte citokine asociate cu RA.

CAZUL 132

Acest pacient are probabil spondilită anchilozantă. Acest diagnostic este sugerat de vârsta de prezentare (are peste 20 de ani), rigiditate dimineaţa devreme, oboseală, febră scăzută,

episod anterior de boală inflamatorie a ochiului (probabil uveită anterioară) şi pozitivitatea lui HLA-B27.

Deşi HLA-B27 a fost legat de spondiloartropatii de zeci de ani, modul în care se interacţionează cu sistemul imunitar pentru a facilita iniţierea şi propagarea bolii rămâne neclar. O ipoteză este că antigenele „auto" sau străine (microbiene), legaţi de şanţul de legare HLA-B27, pot fi recunoscuţi de receptorii celulelor T ai celulelor T autoreactive CD8+, incitând un răspuns inflamator. O ipoteză alternativă este că o pliere greşită a moleculei B27 în interiorul celulei are ca rezultat stresul reticulului endoplasmatic care declanşează un răspuns proteic nepliat şi o reglare în sus a nivelurilor de citokine IL-23. O a treia ipoteză este că, atunci când sunt exprimate la suprafaţa celulei, lanţurile grele libere de B27 sunt recunoscute de celulele care poartă receptori asemănători imunoglobulinei ucigaşe şi declanşează un răspuns inflamator.

Mediul citokinelor este, de asemenea, o componentă importantă a inflamaţiei asociate cu această spondiloartropatie. Un rol emergent şi proeminent pentru IL-17 şi IL-23 a ieşit la lumină în patogeneza spondiloartropatiilor, în special spondilita anchilozantă şi artrita psoriazică. Au fost detectate, de asemenea, niveluri crescute de IL-12. Studiile de asociere la nivelul genomului au demonstrat o legătură între receptorul IL-23 şi polimorfismele unice de nucleotide ale receptorului IL-12 în spondilita anchilozantă. Mai mult, o regiune intergenică între aceste două loci modulează activitatea amplificatorului şi nivelurile crescute de diferenţiere a celulelor TH1. În plus, la pacienţii cu activitate ridicată a bolii, celulele TH17 au fost detectate în circulaţie, articulaţiile coloanei vertebrale şi sinoviale. Aceste citokine activate şi celule efectoare joacă, de asemenea, un rol în resorbţia şi remodelarea osoasă.

Agenţii mai vechi, consacraţi, utilizaţi în tratamentul spondilitei anchilozante sunt medicamentele antiinflamatoare, inclusiv agenţii antiinflamatori nesteroidieni, metotrexatul şi sulfasalazina. Agenţii mai noi, mai ţintiţi, care au fost recent aprobaţi de FDA pentru tratamentul spondilitei anchilozante (şi al altor spondiloartropatii) includ inhibitori de TNFa (de exemplu, etanercept, adalimumab), un inhibitor de IL-17A (secukinumab) şi un nou anticorp monoclonal care vizează IL-12 şi IL-12 şi IL-23.

Index

Vă rugăm să reţineţi că legăturile de index indică începuturile paginii din ediţia tipărită.

Locaţiile sunt aproximative în cititoare electronice şi este posibil să fie necesar să vă pagina în jos o dată sau de mai multe ori după ce faceţi clic pe un link pentru a ajunge la materialul indexat.

Notă: numerele paginilor cu caractere aldine indică o discuţie majoră. Numerele paginilor urmate de f indică cifre; cele urmate de t indică tabele.

O

Abaloparatide, 545

Abciximab, 162

Ascita abdominală, 456-457

mecanism de formare, 457f

gradient de albumină ser-ascitică (SAAG), 456

Dureri abdominale, 369, 376, 389, 395, 396t-397t, 399, 404-405, 412-414 pancreatită și, 473-474, 478

Nervi Abducens, 187

Abetalipoproteinemie, 408t

Proteine anormale de legare a hormonilor, 626

Număr anormal de neutrofile, 150t

Sângerare uterină anormală, 679, 684-685

Sângerare vaginală anormală. Vezi Metroragie

ABP. Vezi globulină care leagă androgenii

Abces, 68, 422t

Convulsii de absență, 201, 201t, 203t

Abulia, 193

Acanthosis nigricans, 648

Molecule accesorii pe celulele T, 38

Cazare, 386

Procesul ACCORD, 571

AS. Vezi enzima de conversie a angiotensinei

Acetaldehidă, 443, 445t, 454, 468

Acetaminofen

descrierea, 450t

hepatită indusă de, 441-442

toxicitate cauzată de, 435

Acetoacetat, 15, 568

Acetonă, 568, 568f

Acetilcolina (ACh)

descrierea, 182, 182f, 200, 336f, 355-356, 376f, 383, 385, 393f, 694 în stomac, 384

ACh. Vezi Acetilcolina

Aclorhidrie, 155-156, 396t, 623

Miastenia gravis negativă la anticorpi AChR, 200

Acid, 378t

Antagonişti ai pompei de acid, 383

Boala acido-peptică

manifestări clinice ale, 402

prezentarea clinică a, 399

etiologia, 399

patologia şi patogeneza, 399-402

Celulele acinare, 466f, 466-468, 471-472, 475, 481, 481f

Hipersecreţia proteinei acinare (tripsinogen), 481, 481f

Specia Acinetobacter, 77t

Acinus, 246, 424f, 425, 432, 465-466

Acnee

manifestări clinice ale, 238

prezentarea clinică a, 237 epidemiologia, 237 histopatologia, 237-238 patogeneza, 237-238

Inhibitori ai factorilor dobândiţi, 151

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). Vezi şi HIV

Raportul limfocitelor T CD4:CD8, 53 manifestări clinice ale, 55-57 afecţiuni asociate cu, 531 demenţă asociată cu, 56 diaree în, 55, 41Gt infecţii fungice asociate cu, 55 patogeneza, 53-55

patologie, 53-55 patologia, 53-55, definiţie de cazuri, evidenţă serologică pentru adolescenţi, supraveghere la adolescenţi5 52t curs de timp pentru progresie, 53

Autozomi acrocentrici, 4t, 21

Acromegalie, 345t, 366, 562t, 597-598, 599t, 656 Acrosin, 695

Reacţia acrozomului, 695, 7G4, 7G8 ACTH. Vezi Sindroame de insensibilitate la ACTH la hormonul adrenocorticotrop, 653 Adenom hipofizar secretor de ACTH, 599 Potenţiale de acţiune, 173, 175-176, 2GG, 292f, 297f, 379, 386, 391 Proteina activată în timp parţial 1 (4a7PTT1) rezistenţă, 164-165

Transport activ, 373

Criza suprarenală acută, 653-654

Hepatita alcoolică acută, 4221

Boli acute, 719

Gastrita erozivă acută, 399-4G2

Ficat gras acut, 4221

Glomerulonefrită acută, 348, 51G, 51Gt

Hepatită acută

hepatită alcoolică, 443

manifestări clinice ale, 445-448

prezentarea clinică a, 439

sindroame clinice asociate cu, 439f etiologia, 439-442

virusul hepatitei A (HAV), 439, 441

virusul hepatitei B (VHB), 439, 441

virusul hepatitei C (VHC), 439, 441

virusul hepatitei D (HDV), 439, 441

virusul hepatitei E (HEV), 439, 441 reacţii medicamentoase idiosincratice asupra celulelor, 4421 patogeneza, 442-443

patologie, 443, 445

toxic, 441-442

viral, 439, 44Gt, 441

Infecţie acută, 69

Leziune renală acută, 5G4t. Vezi şi Manifestări clinice ale bolilor renale, 5G6 prezentarea clinică a, 5G1 excreţia fracţionată de Na+, 5G6 cauze intrarenale, 5G4-5G5

patologia şi patogeneza, 5G5-5G6 cauze postrenale, 5G5

cauze prerenale, 5G4

Boală hepatică acută, 421, 423, 459, 459t

Insuficienţă hepatică acută, 421

Leucemie limfocitară acută (ALL), 129

Leucemie mielogenă acută, 133t

Colecţii de lichid pancreatic necrotic acut, 476

Pancreatită acută

semne de prognostic advers în, 478t

cauze ale, 469t

manifestări clinice ale, 473-477

prezentarea clinică a, 468 complicaţii, 475-477 evoluţia, 477 etiologia, 468-47G predictori de mortalitate pentru, 477 patogeneza, 471-473 patologie, 47G-471 prognostic, 477

complicaţii pulmonare, 475

severitatea, 477

şoc şi, 475

semne şi simptome ale, 474-475

Colecţii acute de lichid peripancreatic, 476-477

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 84, 274-277

Necroză tubulară acută, 448, 458, 475, 5011, 504-506

Retentie urinara acuta, 715

Hepatită virală acută, 421

Reactanţi de fază acută, 36t, 65

ADA. Vezi Deficitul de adenozin deaminaza (ADA).

Sistemul adaptiv de imunitate, 37-38, 62

ADCC. Vezi Citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi

boala Addison, 578, 642, 651

Faciesul adenoid, 45

Adenom, 4221

Polip adenomatos, 116f

Adenozină 5'-difosfat (ADP), 145

Deficit de adenozin deaminază (ADA), 9, 49

Adenozin trifosfat (ATP), 20, 202, 247, 296, 373, 443, 555, 723

Adenil ciclaza, 80-81, 81f, 174, 357, 383, 390, 522, 522f, 530, 539, 559, 612, 625, 638

ADH. Vezi Hormon antidiuretic

Molecule de adeziune, 44, 51

Aderenţe, 369

Adipokines, 556f, 566

Ţesut adipos, rezistenţă la insulină şi, 560

Glandele suprarenale

cortexul suprarenal, 633

medula suprarenală, 633 anatomie, 633, 634f histologie, 633-634 boli principale, 634t

Incidentalom suprarenal, 650-651

Hiperplazia macronodulară suprarenală, 645

Medula suprarenală

anatomie, 355

histologie, 355

fiziologie, 355-359

Metastaze suprarenale, 652

Hiperplazia micronodulară suprarenală, 645

Tuberculoza suprarenală, 651-652

Tumori suprarenale, 646-647, 650-651

Adenom corticosuprarenal, 645

Carcinom suprarenocortical, 645, 647, 649-650, 657

Insuficienţă adrenocorticală

legate de SIDA, 652-653

autoimună, 651-652

manifestări clinice ale, 654-655 diagnostic, 655-656

tulburări genetice, 653

fiziopatologie, 653-654

primar, 651-653

secundar, 653

Hormon adrenocorticotrop (ACTH), 134, 585-587, 636-638 Leucemie/limfom cu celule T la adulţi, 130

Produse finale de glicozilare avansată (AGE), 572f, 572-573 Adventicia, 11, 318f, 329, 330f

Arteriola aferentă, 494, 495f-496f

Maturarea afinităţii, 40

Postîncărcare, 295, 296f, 309f, 346f

Penetranţă dependentă de vârstă, 6

Creşterea prostatică legată de vârstă, 710

VÂRSTE. Consultaţi Produse finale de glicozilare avansată

Peptidă înrudită cu agouti (AGRP), 593, 595t

Agraphia, 193

AGRP. Vezi peptida legată de Agouti

SIDA. Vezi Sindromul imunodeficienţei dobândite

Insuficienţă suprarenală legată de SIDA, 652-653

Captarea aerului, 252

Căile respiratorii şi anatomia epitelială a plămânilor, 246-247

Alanin aminotransferaza (ALT), 430-431, 446-447

Osteodistrofia ereditară Albright, 539

Albumină, 431

Albuminurie, 574

Abuzul de alcool, pancreatită şi, 468, 470-471

Hepatită acută alcoolică, 442

Hepatită cronică alcoolică, 450-451

Hepatită alcoolică, 443, 446, 450-451

Boala alcoolică a ficatului, 4221

Pancreatită alcoolică, 477

Demenţa indusă de alcool, 203-204

Deficitul de aldosteron sintetază, 660

Alexia, 193

Canalul alimentar, 371f

„Marea alcalină" în stomac, 383

Alele, 4t-5t, 6, 8, 10, 13, 13f, 19, 205, 222, 408, 480, 564, 660, 732

Asociaţia alelice, 27

Eterogenitate alelică, 4t, 13

IgE specifică alergenului, 45-46

Dermatită alergică de contact

manifestări clinice ale, 231f, 233

prezentarea clinică a, 231

epidemiologia, 231

etiologia, 231

histopatologie a, 232

patogeneza, 232

Hipersensibilitate alergică, 42

Rinite alergice, 42-45

hiperreactivitatea căilor respiratorii, 45

măsurarea IgE specifică alergenului, 45-46 astm şi, 45

răspuns alergic bifazic, 44

manifestări clinice ale, 44-46, 45t

prezentarea clinică a, 42 complicaţii ale, 44, 46 confirmarea, 44

răspuns în faza timpurie, 44

etiologia, 43-44

modificări inflamatorii ale căilor respiratorii, 44

răspuns alergic în fază târzie, 44

congestie nazală, 45

patogeneza, 44

patologie, 44

strănut, prurit, hipersecreţie de mucus în, 44-45

tip I (mediat de IgE), 42

Respingerea alografei, 4221

Granule alfa, 145, 162

Neuroni motori alfa, 175

Receptori alfa, 356-357, 714t

Deficit de alfa-1-antitripsină, 422t

Blocarea receptorilor alfa pentru hiperplazia benignă de prostată, 714t ALS. Vezi Scleroza laterală amiotrofică

Căi alternative, 37, 65-66

Spaţiul mort alveolar în plămâni, 256-257, 257f-258f, 279t, 280

Permeabilitatea celulelor epiteliale alveolare, 274

boala Alzheimer

plăci de amiloid în, 204f

caracteristici clinice, 204

sindromul Down şi, 24, 205

patologie, 204, 204f

fiziopatologie, 204-205

Produs Amadori, 572, 572f

Amenoree, 679-680, 680t, 685-686

Secvenţă de aminoacizi, 524f, 530f, 554f

Antibiotice aminoglicozide, 177, 504-505, 537t, 538 Amiodarona, 450t

Metabolismul amoniacului, 430

alterat, 437-438

Amorfic, 4t

Amfetamine, 208

Amplificarea genelor, 146f

Ampulla, 466, 466f, 468-469, 469t, 666f, 671, 694

Ampula lui Vater, 466, 466f, 468, 469t

Amilază, 389, 467-468, 471, 474-475, 482-485, 4891, 569

P-peptidă amiloid (Ap), 204-205 Amiloidoză, 4081, 4221

Scleroza laterală amiotrofică (ALS), 196-197 Abuz de steroizi anabolizanţi, 702, 707

Bacteriile anaerobe, 677

Displazia anală la HIV, 57 Carcinom cu celule scuamoase anal, 57 Reacţii anafilactice sau de hipersensibilitate imediată, 42 Socul anafilactic, 42, 351

Anafilatoxine, 34, 65 Anasarca, 307, 513

Spaţiu mort anatomic în plămâni, 256 anticorpi ANCA, 725

Sindroame de insensibilitate la androgeni, 6991-7001, 701 Receptori de androgeni (AR), 101, 701

Globulina care leagă androgenii (ABP), 693 Anejaculare, 705

Anemia, 141, 144

definit, 148

clasificarea morfologică a, 149, 1491 normocitară, 149

pernicios. Vezi Anemia pernicioasă

Condiţii aneuploide în sindromul Down, 21

Aneuploidie, 3, 41, 96

Anevrisme, 70, 208, 340, 346f. Vezi şi Accident vascular cerebral hemoragic; Accident vascular cerebral Angina pectorală, 305, 307-308, 310, 317, 319, 343, 346, 3631 Factori angiogeni de creştere, 688

Angiotensină I, 496, 640 Angiotensină II, 303-304, 337-339, 348-350, 364, 390, 457-458, 497, 504, 508,

640, 648, 653, 688

Enzima de conversie a angiotensinei (ACE), 337, 497, 640, 640f Anizocitoză, 149, 149f, 154, 157

Spondilita anchilozantă, 733-735 Anomie, 193, 204

Anorexie, 55, 369, 439, 445, 449, 453, 474, 483, 485, 509, 5341, 618, 642, 654

Anorexia nervoasă, 682

Anovulation, 676, 681-682. Vezi şi Insuficienţă ovariană

Lobul anterior, 180

Anticorpi (imunoglobuline)

deficit de, 46

descrierea, 40-41

structura şi funcţia, în răspunsul imun, 40-41, 41f

Citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC), 321, 34

Sistemul imunitar mediat de anticorpi, 31

Anticorpi anti-CCP, 732

Anticoagulante, 148

Medicamente anticonvulsivante, 203t

Hormon antidiuretic (ADH), 339, 458, 496, 583, 590. Vezi şi eliminarea antigenului vasopresină, 41-42

Procesarea şi prezentarea antigenului, în răspunsul imun, 38

Celula prezentatoare de antigen (APC), 33, 36t

Antigene

descrierea, 38

HBV (HBcAg), 447

Imunoglobulină specifică antigenului, 40

Boala anticorpilor membranei bazale antiglomerulare, 511-512 Antimorfic

definiţia, 4t

gena, 4t

Hormonul anti-Mullerian, 667

Terapia antiretrovială (TAR), 57

Anticorpi antisperma, 704

Antitrombina

deficit de, 165-167

descrierea, 147t, 148

Anticorpi monoclonali anti-TNF, 412

Regurgitare aortică, 311-313, 312f

manifestări clinice ale, 313

prezentarea clinică a, 311

etiologia, 311, 3111

fiziopatologie, 311

Stenoză aortică, 308t, 309f

manifestări clinice ale, 310

prezentarea clinică a, 307-308

etiologia, 308

fiziopatologie, 308-309

Afazia, 193, 204, 208t

Impulsul apical, 300, 305, 308, 310-311, 313, 315, 317

Suprafata apicala, 425

ApoE. Vezi Apolipoproteina E

ApoE4. Vezi izoforma apolipoproteinei E4

Apolipoproteină, 429, 469t

Apolipoproteina E (ApoE), 205

Izoforma apolipoproteinei E4 (ApoE4), 27, 205

Apoptoză, 20, 33-34, 39-40, 49, 54, 74, 83, 103, 161, 183, 196, 270-271, 3011,

303-304, 341, 387, 394, 455f, 566, 648, 687, 711, 721, 726-727

APP. Vezi proteina precursor beta-amiloid

Exces aparent de mineralocorticoizi, 656

Apraxia, 193, 204

APS-1/APS-2. Vezi sindroamele de insuficienţă poliendocrină autoimună 1 şi 2

AR. Vezi Receptor de androgeni

SDRA. Vezi Sindromul de detresă respiratorie acută

Arginina-vasopresina, 636

Aromatază, 670, 675, 682, 696, 713

Arousal, 191-194, 260f

Aritmii, 298-299

ARTĂ. Vezi Tehnici de reproducere asistată

Artemis, 49 de ani

Gaze din sângele arterial, 256-258, 268-269, 272, 477

Măsurarea presiunii arteriale, 333

Prejudecata de constatare, 4t

Ascita, 471

sindromul Asherman, 679, 680t

Aspartat aminotransferaza (AST), 430-431, 446-447

Specia Aspergillus, 51, 64, 67

Aspirina, 450 t

Tehnici de reproducere asistată (ART), 698

Asterixis, 459, 502t, 509, 604, 605

Astm

evenimente inflamatorii celulare, 263t

manifestări clinice ale, 264-265

prezentarea clinică a, 261

descrierea, 43-44

epidemiologia, 261-262

patogeneza, 262-263

patologie, 263

fiziopatologie, 263-264

factori provocatori, 262t

factori de risc, 261-262

Astrocite, 174/ 174-175, 196, 204, 460

Asimetric-dimetilarginina (ADMA), 336

Anomalii urinare asimptomatice, 511

Ataxie, 18-20, 67t, 181, 194-195, 208t, 486t, 562t, 621, 699t

Mers ataxic, 194

Ateroscleroza, 9, 206

angina pectorală cauzată de, 318

manifestări clinice ale, 343

conditii care afecteaza, 343t

în diabet, 575

colesterol alimentar şi, 342/, 342-343

arterială intracraniană, 209/

patogeneza, 340-342

prevalenţă şi semnificaţie, 340

relaţie cu colesterolul alimentar şi alte lipide, 342

factori de risc, 343-344

Athetosis, 182-183

Cretini atireotici, 621

Atopy, 261-262

ATP. Vezi Adenozin trifosfat

Atresia, 668-669, 681, 704

Miocite atriale, 295-296

Peptida natriuretică atrială (ANP), 337, 457, 513, 605, 619, 640, 649, 658

Lichen plan atrofic, 226

Audiometrie, 191

Tije Auer, 131

Insuficienţă adrenocorticală autoimună, 651-652

Ataxie autoimună, 195

Citopenii autoimune, 50

Tulburări autoimune, 616t

Anemii hemolitice autoimune, 150

Hepatită autoimună, 422t

Hipertiroidism autoimun, 42

Pancreatită autoimună, 470

Sindroame poliendocrine autoimune 1 şi 2 (APS-1 şi APS-2), 538, 538t, 652

Regulator autoimun, 538, 652

Autoimunitate, 33, 42, 620, 703, 720, 728, 731-732

Automatisme, 202

Neuropatie autonomă, 370t, 394-395, 396t, 402, 570, 575, 699t

Autofagie, 109

Autoreglare, 84, 334-335, 338t

Autosensibilizare, 233

Autozomal, 4t

Hiperparatiroidism autosomal dominant, 531

Rahitism hipofosfatemic autosomal dominant, 529, 546, 546t

Gena autozomală, 4t

Axon

definiţia, 171

mielinizarea, 175 f

AZF. Vezi regiunea factorului azoospermiei

Regiunea factorului de azoospermie (AZF), 702-703

B

Limfocite B, 33-34, 40, 46, 50

Angiomatoza bacilara, 56

Bacillus cereus, 79-80, 80t

Retinopatie de fond, 573

Bacteremia, 70

Meningita bacteriană, 71

Neurotropism bacterian, 73t

Colonizarea valvulară bacteriană, 70f

Antibiocide bactericide, 70

Agenţi antimicrobieni bacteriostatici, 70

Bacteroides, 64

Complexe BAF, 95

Echilibrul, 191. Vezi şi Aparatură auditivă şi benzi de echilibru, 17, 144, 452, 454

Baroreceptori, 338-339

Esofagul Barrett, 399

Bartonella henselae, 56

Bartonella quintana, 56 de ani

Ganglionii bazali, 182-183

Testosteron bazal, 709f

Membrană bazală, 220f

Factorul de creştere a fibroblastelor de bază (bFGF), 713

Suprafaţa bazolaterală, 425

Bazofile, 31, 35, 144

Boala limfoproliferativă a celulelor B, 47

Markeri de suprafaţă pentru celulele B, 50

Bcl-2, 103

BCR. Vezi receptorul celulelor beta

bcr-abl, 133

Boala benignă a sânilor, 678

Hiperfenilalaninemie benignă, 15-16

Colestază postoperatorie benignă, 422t

Hiperplazie benignă de prostată, 708-716, 710f, 7111, 715f

Colestază intrahepatică recurentă benignă, 422t

Beriberi şi hipertensiune arterială, 346

efectul Bernheim, 322

Principiul Bernoulli, 331

Anevrism cu fructe de pădure, 208

Beta hidroxibutirat, 568f, 568-569

Proteina precursor beta-amiloid (APP), 204-205 Apoptoza celulelor beta, 566

Limfoame cu celule beta, 57

Receptor de celule beta, 321, 38

Receptori beta, 356-357, 613, 617-618

bFGF. Vezi factorul de creştere a fibroblastelor de bază

Prejudecata de constatare, 18

Hemoragie suprarenală bilaterală, 652

Hiperplazia suprarenală bilaterală, 645, 657, 659

Hiperplazie macronodulară bilaterală, 647

Hiperplazie micronodulară bilaterală, 647

Malabsorbţia acizilor biliari, 482

Acizi biliari, 342f, 386, 400, 409t, 425f, 428-429, 433, 469, 482

Atrezie biliară, 422t

ciroză biliară, 452

Boala tractului biliar, 445, 468-470

Bilirubină, 158, 404, 426, 429, 431, 4311, 433, 434f, 435t, 444f, 445, 453, 483

Proteine de legare, 429-430

boala Binswanger, 203

Cunoştinţe biomedicale, 1

Consideraţii biofizice în sistemul vascular, 331-333

Biotransformare, 429

Răspuns alergic bifazic, 44

2, 3-Bifosfoglicerat (2, 3-BPG), 155

Hemianopia bitemporală, 188f, 189, 598

Obstrucţie la evacuarea vezicii urinare, 708, 711, 713-714, 716

Răspunsul vezicii urinare la obstrucţie, 714-715

Sângerare

uterin anormal, 679, 684-685

diverticular, 413

în tulburări gastro-intestinale, 369

Timp de sângerare, 164, 509

Sânge

anatomie, 141-143

fiziologie, 143-145

Hemoleucograma, 144t, 148, 150, 155

Fluxul sanguin al ficatului, 426

Tensiunea arterială

ridicat. Vezi Hipertensiune

redus. Vezi Hipotensiune arterială

reglarea renală a, 496-497

Frotiuri de sânge, 143f, 144-145, 149f, 154, 157, 159, 161, 163

Azot ureic din sânge (BUN), 500-501, 655, 715

IMC. Vezi indicele de masă corporală

Indicele de masă corporală (IMC), 595

Bombesin, 378t

Os

compact, 525 cortical, 525, 526f remodelare, 525-527

Măduvă osoasă, 35, 36t, 48, 50, 54, 77t, 141-145, 149-151, 154-155, 157-161, 158f, 159-161, 163, 175, 218, 4, 2, 4, 2, 4, 2 484, 498, 509, 524f, 525-526, 536, 623, 627

Borrelia burgdorferi, 61, 72

boala Lyme din cauza, 72

Botulism, 177

Capsula Bowman, 494, 495f

Bradicardie, 298, 319

Bradykinin, 36, 65, 185, 335-337, 336f, 337f, 390, 472, 475, 499

Sindroame de hernie cerebrală, 192f

Peptida natriuretică a creierului (BNP), 281, 337

Tumori cerebrale, hemoragie şi, 208

Axa creier-intestin, 376, 376f

Leziuni ale trunchiului cerebral, 186-187

BRCA1, 118

BRCA2, 118

sani

anatomie a, 667, 667f

tulburări ale, 678

structura şi dezvoltarea, 674

Cancer de sân, 9, 117-120, 665, 675, 678

Respiraţie, 259

Necroza hepatică de trecere, 445

Bromfenac, 443

Hipersensibilitate bronşică, 264

Bronhiole, 246

Bronşită. Vezi Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Bronhoconstricţie, 247, 252, 263, 279t, 280-281

sindromul Brown-Sequard, 186, 186f

Semnul Brudzinski, 75

Bruits, 332, 346

Bruton tirozin kinaza (BTK), 32t, 50

sindromul Budd-Chiari, 422t

Procesul de înmugurire, 54

Glande bulbaretrale, 695

Bullae, 220

Pemfigoid bulos

manifestări clinice ale, 229

prezentarea clinică a, 228

epidemiologia, 228

etiologia, 228

histopatologie a, 228-229

patogeneza, 228-229

BUN. Vezi Azot ureic din sânge

Burkholderia cepacia, 51

infecţie din cauza, 771

Limfom Burkitt, 130

Soc de ardere, 349, 351

C

celulele C. Vezi Calcitonina; Celulele parafoliculare

Peptida C, 554, 554f, 578

C1. Vezi factorul complementar 1

C2. Vezi factorul complementar 2

C3b, 31

C9ORF72, 198

Cadherins, 104

Cortexul calcarin, 187, 190

Calcitonina, 360, 377, 519, 525f, 529-530, 541, 545, 609, 625

Calciu, 544t, 545

Receptori sensibili la calciu (CaSR), 480, 520-521, 530, 534-539 Calculi (pietre), 479, 481, 481f

TABĂRĂ. Vezi adenozin monofosfat ciclic Campylobacter, 80t

Cancer

notare de, 125-126

sistemul imunitar şi, 105-106

metastaze ale, 111

punerea în scenă a, 125, 126f

testicular, 123-124

Celulele stem canceroase, 487

Specia Candida, 51-52, 82

C albicans, 51-52, 64

infecţii datorate, 82, 576

Vase de capacitate, 331, 334, 337

Capacitate, 695, 708

Capilare, 329-330, 331f Circulaţia capilară, 333-334 Metabolismul carbohidraţilor, 560-561

condiţii de stres, 561

stare de post, 560

stat alimentat, 560

Dioxid de carbon, 215, 245, 260-261

Intermediari carbonil, 572 Carboxipeptidază, 337, 389, 468

Antigen carcinoembrionar (CEA), 115, 489, 489t, 541 Sindrom carcinoid, 123

Tumori carcinoide, 122, 644-645 Carcinom

sân, 117-120

colon, 114-117, 116f

definiţia, 113

plămân, 120-121

pancreatic. Vezi Carcinom pancreatic

Cardia, stomac, 381, 382f

Ciclul cardiac, 294f

Muşchiul cardiac, 293f

Debit cardiac, 84, 155, 159, 249, 258, 272, 278t, 280, 295, 302-303, 306, 313, 322, 331, 334, 337-338, 394, 337-338, 394, 3, 3, 3, 5 364, 423, 458, 493, 504, 508, 583, 596f, 618, 622, 639t, 671

Tamponadă cardiacă, 322, 351, 622

troponine cardiace, 281

Edem pulmonar cardiogen, 274-276, 276

Soc cardiogen, 349, 350t, 351

Tulburări cardiovasculare. Vezi Insuficienţă cardiacă (IC)

Sistemul cardiovascular, 334-340. Vezi şi Inimă; Autoreglare a sistemului vascular, 335

oxid nitric (NO), 335-336

prostaglandine şi tromboxani, 335

regulament, 334-340

metaboliţi vasodilatatori, 335

Complexul Carney, 597, 645

boala Caroli, 422t

Carotenemia, 623

Corpi carotide, 259

Sincopa sinusului carotidian, 351

Carrier, 64

Purtători de boli infecţioase, 61

CaSR. Vezi Receptorii sensibili la calciu

Stare catabolică, 65

Bacteriile catalaze negative, 51

Catecolamine

biosinteza, 357f

efectele, 359

exces de, 359-360, 362, 363t, 650

formarea, secreţia şi metabolismul, 355-356 mecanism de acţiune, 356-357

efecte fiziologice, 358t

regulament al, 356

eliberarea, 363, 366, 553

Catecol-O-metiltransferaza (COMT), 356, 366

CBAVD. Vezi Absenţa bilaterală congenitală a canalului deferent

CBG. Vezi globulină care leagă corticosteroizii

Hiperplazia celulelor C, 541

CCK. Vezi Colecistokinina

CCR5. Vezi receptorul 5 pentru chemokine din subfamilia CC

Receptorul 5 de chemokine din subfamilia CC (CCR5), 32t

CD. Vezi Clustere de diferenţiere

Celule T CD4, 83, 262, 730. Vezi şi celule T Helper (CD4)

CD8. Vezi subsetul de celule T citotoxice

Celule efectoare CD8, 40

fenotip CD8, 33

Celule T CD8+, 721, 730

proteină ligand CD40, 40

receptor CD40, 40

CD40-ligand (CD40L), 50-51

CD45, 39

Boala celiacă, 408t, 422t

apoptoza celulelor p, 566

Corpul celular, 171, 174, 196, 374

Ciclul celular, 102/, 102-103

Senzor de glucoză cu celule p, 555

Transportor de zinc cu celule P (ZnT8), 564

Imunitatea mediată celular, 31, 42, 46, 49, 51, 54, 65, 76, 77t, 442, 537, 576

Celular (celule efectoare CD8), 40

Citotoxicitate celulară, 721

Imunodeficienţa celulară, 471

Răspuns celular, 38, 40, 356

Celulita, 51, 68, 161

Chemoreceptori centrali, 259

Surditate centrală, 191

Diabet insipid central, 601-602, 602t

Hernie centrală, 192, 192/

Funcţia hipotalamo-hipofizară centrală, tulburări ale, 676

Hipotiroidismul central, 620

Scotom central, 188/

Vene centrale, 423-425

Ţesut adipos central (visceral), 566

Celulele centroacinare, 466, 466f

Faza cefalică în stomac, 384

Ataxia cerebeloasă, 194-195

Disartrie cerebeloasă, 194

Cerebel, 180-181

Angiopatia amiloidă cerebrală, 208

Arterele cerebrale, 207f

Infarct cerebral, 364

Ischemie cerebrală, 206, 208, 209t

Pleocitoza leucocitară a lichidului cefalorahidian, 71

Creierul, 178f, 180

Displazia cervicală, 57

Colul uterin, 667, 678, 684

CFTR. Vezi gena reglatorului de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice (CFTR).

Repetă CGG în retardul mintal asociat X fragil, 18-19

boala Chagas, 397

Test de provocare, 592

Anevrisme Charcot-Bouchard, 208

sindromul Chediak-Higashi, 67

Procese chimice în digestie, 371

Chemokină reglată prin activare normală T exprimată şi secretată (RANTES), 32t

Chemokine, 34, 37, 44, 53

Chemoreceptori, 259

Chimioterapia, infertilitatea masculină şi, 703

Durere în piept, 319

Adenoame celulare principale, 531

Chilii şef, 381, 385, 389, 519

Obezitatea infantilă, 595

Scorul Child-Pugh, 4311

Chlamydia, 410t, 677, 704

Chlamydia psittaci, 771

Chlamydia trachomatis, 410t, 704

Chlamydophila pneumoniae, 341

Cloroame, 133

Colangiocarcinom, 4221

Colangită, 422t

Colecistita, 404, 4221

Colecistochinină (CCK), 378t, 386-387, 467

Receptori de tip B de colecistokinină (CCK), 383 Colelitiază, 579

Colestază, 421, 422t, 426, 431, 433, 436t, 442t, 443, 537t de sarcină, 4221

Modele colestatice (metiltestosteron), 422t Sindroame colestatice, 422t

Colesterol, ateroscleroză şi, 342

Testul de respiraţie cu colesteril-[14C]octanoat, 485

Criza colinergică, 200

Coreea, 182-183

Coriocarcinom, 678

Celule cromafine, 355

Granule de cromafină, 355

Reacţia cromafină, 355

Cromatina, 94-95

Cromogranina A, 366

Translocarea cromozomală, 47, 96, 96f

Instabilitatea cromozomală, 96

Anovulaţie cronică, 681-682, 684. Vezi şi Insuficienţă ovariană

Gastrita cronică atrofică, 157, 401-402

Bronsita cronica, 265-269

Boli cronice, 719

Poliartrita erozivă cronică, 723

Glomerulonefrită cronică, 348, 510-511, 512

Boală granulomatoasă cronică, 471, 51, 67

Hepatită cronică, 421, 439, 439f, 441, 448-453, 452f hepatită alcoolică, 450-451 prezentarea clinică a, 449 medicamente implicate în etiologia, 450t etiologia, 449 manifestări extrahepatice, gradări histologice,49 449t boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), 451-452 patogeneza, 449-452

patologie, 452-453

hepatită virală, 450

Hipercapnie cronică, 260

Hipoxie cronică, 260

Infecţie cronică, 68-69

Boala cronică de rinichi (CKD)

metabolismul osos, 508

anomalii cardiovasculare şi pulmonare, 508 manifestări clinice ale, 508-510

prezentarea clinică a, 507

anomalii dermatologice, 510

anomalii endocrine şi metabolice, 509-510 etiologia, 507

nivelurile factorului de creştere a fibroblastelor-23 în, 529

Anomalii gastrointestinale, 509

anomalii hematologice, 509

Sold K+, 508

acidoză metabolică în, 508

Balanţa Na+ şi starea volumului, 508

anomalii neurologice, 509

patologia şi patogeneza, 507-508

Pancreatită cronică litogenă, 481

Leucemie limfocitară cronică (LLC), 150

Leucemie mielogenă cronică (LMC), 144, 148

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

manifestări clinice ale, 268-269

prezentarea clinică a, 265-266 epidemiologia, 266

etiologia, 266

Pancreatită cronică

manifestări clinice ale, 482-483

prezentarea clinică a, 478 complicaţii ale, 483 etiologia, 478-479

obstrucţia pe termen lung a ductului pancreatic, 479

cauza majoră a, 479 patogeneza, 480t, 480-481, 481f patologie, 479-480 fiziopatologie, 481-482 tratamentul, 483

Retenţie urinară cronică, 715

Semnul Chvostek, 502, 659

Chilomicroni, 342, 342f, 390

Chyme, 386-387, 392

Chimotripsină, 389, 467-468, 484

Fumatul de ţigări, infertilitatea masculină şi, 703

Cimetidină, 384

Neutrofile polimorfonucleare circulante (PMN), 67 Ciroză, 421, 423, 439, 441-442

manifestări clinice ale, 454f, 455-461, 456t

prezentarea clinică a, 453

etiologia, 453

patogeneza, 453-454

patologie, 454-455

Fenomenul „cuţit închizător”, 180

Calea clasică a complementului, 37

Calea clasică, 37, 41, 65-66, 66f

Şterge celulele, 519

Climateric, 675

Alergie clinică, 42

Genetica clinică, probleme în, 10

Medicina clinica, 1

Masa suprarenală inaparentă clinic (incidentalom), 650-651

Evoluţie clonală, 90, 90f

Clonus, 180

Clostridium botulinum, 177

Clostridium difficile, 64, 79, 80t

Clostridium perfringens, 82

Clustere de diferenţiere (CD), 321

CML. Vezi Leucemie mielogenă cronică

C-Mpl, 142

Poliradiculopatie ascendentă asociată CMV, 56

Gena CNC, 597

Manifestări ale SNC la HIV, 56

Cascada de coagulare, 146f, 147-149, 151, 165f, 165-167

Tulburări de coagulare, 208

Factori de coagulare

deficit de, 151-152, 152t

descrierea, 146-148, 1471

Anatomia sistemului de coagulare, 146 testarea de laborator a factorilor de coagulare, 148 fiziologie, 146-148

Coagulopatie, 152, 279t, 423, 432, 432t, 445-446, 448, 453, 455, 456t, 459460, 689

Coarctaţia aortei, 345t, 347

Deficit de cobalamină, 155-157

Cocaină, hemoragie şi, 208

Coccidioides immitis, 72

diseminat, 55 infecţie din cauza, 72

Cognition, 191-194

Genele COL1A1 şi COL1A2, 10, 11-13, 13f

Colipase, 389, 467

Sprue colagenă, 408t

Conducta de colectare, 495f-496f, 496-497, 590, 602, 641f

Fractură Colles, 544

Corpi coloizi, 224, 225f

Colon

anatomie şi histologie, 393

digestia şi absorbţia, 393-394 tulburări ale, 404-414 motilitatea, 394 secreţia, 394

Carcinom de colon, 114-117, 116f

Colonizarea, 64, 68

Comă, 190, 192f, 192-193, 193t

Comedone, 237-238

Comensal sau floră normală, 63-64

Imunodeficienţă variabilă comună, 32t, 47t, 50

prezentarea clinică a, 50

patogeneza, 50

patologie, 50

Pneumonie comunitară, 76t

Cascade de complement, 37

Factorul de complement 1, 32t

Factorul de complement 2, 32t

Calea complementului, 37, 720

Sistemul de complement, 65-67, 66f

Sarcini molare complete, 678

Capturi parţiale complexe, 201t

Conformitatea sistemului respirator, 249-251

Tomografie computerizată (CT), pentru embolie pulmonară, 282, 282t, 366

Hipertrofie concentrică, 308

Căi respiratorii conducătoare, 246, 246f, 252, 256, 257f, 261

Surditatea conductivă, 191

Conuri, 187

Stări confuzionale, 192, 203

Hiperplazia suprarenală congenitală, 660-661, 701

Anomalii congenitale, 677, 680t

Absenţa bilaterală congenitală a canalului deferent (CBAVD), 704

Hipotiroidismul congenital, 620

Infecţii congenitale, 68

Aplazia timică congenitală (sindrom DiGeorge), 49

Constiinta

anatomie, 191-192

fiziologie, 192-194

Regiunile constante (C), 34, 40-41

Imunitatea constitutivă sau înnăscută, 62

Pericardită constrictivă, 301t, 306, 320f, 320-321, 322f

Coagulopatie consumativă, 152

Dermatită de contact, 226

Sindroame de gene contigue, 26, 26t

Contracepţia, 670

Faza de convalescenţă a hepatitei virale, 445, 448

Numărul copiei, 26

Arterele coronare, 291f

Boala coronariană, 317-319

manifestări clinice ale, 319

prezentarea clinică a, 317

etiologia, 317, 3171

fiziopatologie, 317-319

Corpus, al stomacului, 381

Corpus luteum, 666f, 669f, 669-670, 671

Cortex, 35

Os cortical (compact), 525-526

Tractul corticobulbar, 176, 178

Tractul corticospinal, 176, 178, 184f

Globulină care leagă corticosteroizii (CBG), 636, 640

Corticosteron, 635f, 635-636

Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), 366, 583, 636, 644f, 669

Cortizol, 561, 635

Exces de cortizol, 542, 599, 647-649. Vezi şi boala Cushing

Cotransport, 390

Pete de vată, 573

Tuse, 264-265, 268, 271

Hormon de contrareglare, 559, 561, 564, 567-570, 569-570, 573, 577-578

Legea Courvoisier, 489

Coxiella burnetii, 77t

Insula CpG, 4t, 19

CRH. Vezi Hormon de eliberare a corticotropinei

Sindromul Crigler-Najjar, tipurile I şi II, 4221

Viteza critică, 331

boala Crohn

descrierea, 155, 407t, 407-408, 408t, 410t-411t, 412

colita ulceroasă şi, 4111

Gena CRTAP, 13

Sindromul Crush, 351

Crioglobulinemie, 443

Abcese de criptă, 412

Criptita, 412

Cryptococcus neoformans, 77t

descrierea, 72, 652

infecţii datorate, 55, 72, 652

meningoencefalită cauzată de, 55

Criptorhidie, 699t, 701, 701t, 703, 706

Criptosporidioza, 422t

Cryptosporidium, 79, 80, 80t

Criptele lui Lieberkuhn, 387, 390, 391f

Fragment cristalizabil (Fc), 32t

CTL. Vezi Limfocit citotoxic

CTLA-4, 33

Semnul Cullen, 475

Diagnostic şi tratament medical curent, 1

boala Cushing, 597, 645-646

Sindromul Cushing, 599, 642, 642f

cauze ale, 643t

manifestări clinice ale, 647-649

diagnostic, 649-650

sindromul ACTH ectopic, 644, 646

sindrom CRH ectopic, 645, 646

etiologia, 643-645

hipersecreţie hipotalamică de CRH, 643 fiziopatologie, 645-647

hipofizar, 643-644

subclinic, 647

Reacţia cutanată Arthus, 42

Vasculita cutanată a vaselor mici (leucocitoclastice), 725

CXCR5. Vezi chemoreceptor 5 din subfamilia CXC

CXC-subfamilia chemoreceptor 5, 32t

Adenozin monofosfat ciclic (cAMP), 80, 522f, 612

Neutropenie ciclică, 150

manifestări clinice ale, 161

etiologia, 159

patogeneza, 159-161, 160f

patologie, 161

Fibroza chistica, 9, 9t, 16, 422t

Gena de reglare a conductanţei transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), 391, 480, 699t-700t, 704

Chisturi, 422t

Citokine, 36t, 37, 141, 473

în reglarea hematopoiezei, 143t

în inflamaţie, 720

defect de semnalizare, 471, 48

Citomegalovirus, 32t, 55, 62t, 77t, 439, 469t, 470, 562t, 651, 651t, 652, 655, 728

Proteinele citoscheletice, 197

Superoxid dismutază cupru-zinc citosolic (SOD1), 197

Edem cerebral citotoxic, 74

Limfocite citotoxice (CTL), 33, 38, 39f, 225, 442t, 619, 728

Reacţii citotoxice, 42

Subset de celule T citotoxice (CD8), 32t, 40

Citotoxine, 42, 68, 81

Citotrofoblast, 671

D

celule D, 384

TATA. Vezi Leziuni alveolare difuze

Mutaţii Dax1, 634t, 700t, 701

Surditate, 20, 191, 538, 701

Tromboze venoase profunde (TVP), 166

Genă de activare a recombinării defectuoasă (RAG1 şi RAG2), 49

Defensine în tractul gastro-intestinal, 373

Degranulare, 145

Deshidratare, 369

Dehidroepiandrosteron (DHEA), 633-634, 635f, 660-661, 675f, 696f

Sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS), 660-661

Delirium, 192

Agent Delta, 441

Val Delta, 298, 300f

Iluzii, 192, 204, 649

Demarginare, 84, 150, 150t

de neutrofile, 150

Dementa, 193

cauze, 204t

caracteristici clinice, 203-204

Complex de demenţă, în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 56

Demielinizare, 157-158, 159, 574

Dendrite, 171, 204, 217, 219f

Celule dendritice, 33, 37-38, 54, 83, 217, 223, 232, 250t, 263t, 373, 727

Granule dense, 145, 355

Deoxicorticosteron, 640

Dezoxiribonuclează, 468

Papile dermice, 218, 219f

Dermatită, 220

Dermatome, 183, 186

Dermatomiozita, 730-731

Dermă, 11, 68, 161, 217-219, 218f-219f, 223f, 224-226, 228-231, 235-239, 236f

Chisturi dermoide, 123

Desmosomi, 217, 232f, 495

Insuficienţă detrusor, 714

Hiperactivitatea detrusorului (instabilitate), 714

DHT. Vezi Dihidrotestosteron

Studiul pentru controlul şi complicaţiile diabetului (DCCT), 570-571

Diabet insipid

manifestări clinice ale, 602-603

prezentarea clinică a, 601

etiologia, 601-602

fiziopatologie, 602

Sindroame asemănătoare diabetului insipid, 602

Diabet zaharat, 553

ateroscleroza si, 343t

manifestări clinice ale, 567-577

prezentarea clinică a, 561-564

etiologia, 562t, 564-566

control glicemic în prevenirea complicaţiilor, 570-571 infecţii, 576

complicaţii macrovasculare, 575-577 complicaţii microvasculare, 571-575 patologia şi patogeneza, 566-567 osmolalitatea plasmatică, 568 modificări ale scheletului, 576-577

Programul de prevenire a diabetului, 576

Ulcere ale piciorului diabetic, 576

Cetoacidoză diabetică, 563, 567-569

Na+ şi K+, 568-569

tratamentul, 569

1,2-diacilglicerol, 174

Diaree, 485

acută, 410t

cauze ale, 410t

cronică, 410t

cronice şi recurente, 410t

prezentarea clinică a, 405

diagnostic de, 4071

etiologia, 405-406

infectioase. Vezi Diaree infecţioasă

semne şi simptome de malabsorbţie, 409t mecanism de, 406t

la bărbaţii care fac sex cu bărbaţi fără SIDA, 410t osmotic (malabsorbtiv), 405 patologia şi patogeneza, 406

la bolnavii de SIDA, 410t

secretorie, 405

semne şi simptome ale, 4071

calatorului, 410t

Disfuncţie diastolică, 301t, 302, 305

Curba presiune diastolică-volum, 313

Relaţia presiune diastolică-volum, 294, 302f

DIC. Vezi Coagulare intravasculară diseminată

Dictioten, definiţie, 4t

Stadiul dictiotenului, 24

Colesterolul alimentar şi alte lipide şi ateroscleroza, 342f, 342-343

Leziuni alveolare difuze (DAD), 276-277

Limfoame difuze cu celule mari, 130

Fibroza parenchimatoasa difuza, 251

Boala pulmonară parenchimatoasă difuză, 269-270

sindromul DiGeorge, 471, 49, 537

prezentarea clinică a, 49

anomalii paratiroidiene în, 49

patogeneza, 49

Digestie, 371

tulburări de absorbţie şi, 389

procese chimice, 371

procese fizice, 371

absorbţia intestinului subţire şi, 389-390

Enzime digestive, 371

Cluburi digitale, 272

Dihidrotestosteron (DHT), 660, 667, 695, 696f, 696-697, 697f, 697t, 712f

Diiodotirozină (DIT), 611, 611f

Diminuarea generării de energie şi a interconversiei substratului, 433

Hiperbilirubinemie directă, 445

Anticoagulante orale directe, 148

dizaharidaze, 389

Senzaţie discriminatorie, 186

Boala, 1

Impulsul apical deplasat și susținut, 305

Coagulare intravasculară diseminată (DIC), 152, 460, 475

Tubul contort distal, 495f, 496

Soc distributiv, 84, 350t, 351

DIT. Vezi diiodotirozină

Transportor de metal divalent 1 (DMT1), 153f

Sângerare diverticulară, 413

Boala diverticulară, 405

manifestări clinice ale, 414

prezentarea clinică a, 412-413

etiologia, 413

patologia și patogeneza, 413

Diverticulită, 413

Diverticuloza, 413

Lungimea ADN-ului, 6

ADN ligaza-4 proteine, 49

Reparație ADN, 94t

Defecte de secvență ADN, 92-94

Dominant

definiția, 4t

gena, 4t

moștenire, 8

pierderea mutațiilor funcționale, 8

Gena negativă dominantă, 4t

acțiune, 8

definiția, 4t

Dopamina, 182f, 182-183, 198f, 199, 355-356, 359-360, 362. Vezi, de asemenea, Medula suprarenală; Catecolamine

Coloane dorsale, 183

Rădăcina dorsală, 176f, 183, 184f, 319, 376-377

Compensarea dozei, 4t

Cocoaşa de văduvă, 544

Sindromul Down, 3, 10

boala Alzheimer şi, 24, 205

stări aneuploide, 21

cauzele morbidităţii în, 24

caracteristicile, 9t

manifestări clinice ale, 21-24

abilităţile cognitive ale individului cu, 22

regiune critică, 26 f

stadiul de dictoten, 24

Rearanjamente ADN, 21

factori de mediu şi genetici, 25

principii genetice, 25-26

mecanisme care conduc la, 23f

istoria naturală a, 22

modificări neuropatologice, 24

evenimente de nondisjuncţie în, 24-25

fiziopatologie, 24-25

fenotip, 23t, 26

risc de recidivă, 25, 25t

translocaţii robertsoniene în, 25-26

mozaicism somatic pentru, 25

Modularea în jos a răspunsului inflamator, 722, 723t

Detoxifiere de droguri, afectate, 434f, 434-435

Trombocitopenie imună asociată medicamentelor, 161-163, 162t

Hepatită indusă de medicamente, 441-442, 444f

Boală hepatică indusă de medicamente, 422t

sindrom Dubin-Johnson, 422t

Distrofia musculară Duchenne, 9t, 10, 14, 16

Duct din Santorini, 465

Conducta Wirsung, 466

Obstrucţie ductală, 470, 476, 487, 489, 704, 707, 708, 709f

carcinom pancreatic şi, 481, 483

Sindromul de dumping, 386-387, 394

Papila duodenală, 465-466

Sindromul ciotului duodenal, 470

Ulcer duodenal, 370t, 395, 399-400, 400f, 402

Duoden, 371f, 378t, 384, 386-391, 392f, 394-395, 399-400, 403, 428, 430,

465-467, 482, 484-485, 528, 579, 604t, 641

Contracturi Dupuytren, 461

TVP. Vezi Tromboze venoase profunde

Proprietăţi dinamice

curgere şi rezistenţă în plămâni, 251-252

Dizenterie, 81

Disestezii, 185

Dislipidemii, 3971, 435

Dismenoree, 679, 680t, 683-684, 686

Dismetria, 181, 194

Disfagie, 369, 370t, 394-395, 396t, 399, 625

Displazie, 57, 209t, 345t, 361t, 488, 510, 708

Dispnee, 264-265, 271-272, 281, 322

E

Răspuns în faza timpurie, 44

Hipertrofie excentrică, 311

Ecrine, 217, 219

Sindromul ACTH ectopic, 644, 645f, 646, 648, 649

Sindrom CRH ectopic, 645, 646

Sarcina ectopică, 678

Nuclee Edinger-Westphal, 188

Arteriola eferentă, 494, 495f-496f

Neuroni eferenţi, 374

Obstrucţia canalului ejaculator, 704

Elastase, 468, 472

Recul elastic în sistemul respirator, 246-252

Electrocardiogramă (ECG), 281, 292, 292f

Intervalul undelor electrocardiografice (QRS), 292

Electrocardiografie, 281, 292

Gradient electrochimic, 373

Electroliţi, 390

Diferenţierea sexuală embrionară, 667-668, 668f

Emfizem, 265-269

Empyema, 75

ENaCs. Vezi Canalele epiteliale de sodiu

Encefalopatie, 432

hepatic, 459-460

Pancreasul endocrin

anatomie și histologie, 553

fiziologie, 554-561

Endocitoză, 373

Agent endogen, 61

Agenți infecțioși endogeni, 61

Cancer endometrial, 6811, 682

Hiperplazia endometrială, 6811, 682

Endometrioză, 680t, 683

Endometru, 666f, 667-668, 670, 670t, 677

Endopeptidaze, 468

Colangiografie retrogradă endoscopică (ERC), 489

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), 469-470, 483

Ultrasonografia endoscopică (EUS), 477

Endozomi, 611

Activarea endotelială, 720

Celulele endoteliale, 336, 423

Endothelins, 303, 336-337

Factor de relaxare derivat din endoteliu, 335

Endotoxină, 68, 82, 437

Deficiență de produs final, 4t, 14

Boală renală în stadiu terminal (IRST), 573

Enkefaline, 378t

Entamoeba histolytica, 61

Sistemul nervos enteric, 370, 374-376, 375f

E coli enteroagregativă (EAEC), 79-80

Enterobacteriaceae, 82

Enterocite, 387

în intestinul subţire, 387, 389

E coli enterohemoragică (EHEC), 79

Circulaţia enterohepatică a acizilor biliari, 428-429

E coli enteroinvazivă (EIEC), 79

E coli enteropatogenă (EPEC), 79

E coli enterotoxigenă (ETEC), 79-81, 81f

Enterotoxine, 80

Inducerea enzimatică, 434

Proteina cationică eozinofilă (ECP), 34

Peroxidaza eozinofilă, 34

Neurotoxină derivată din eozinofile, 34

Gastroenterita eozinofilă, 408t

Eozinofile, 31, 34, 144

Conducţie efaptică, 185

Necroliza epidermică, 227, 227f

Stratul spinos epidermic, 217, 218f

Epidermă, 217-218, 218f-219f

Infecţii epididimale, 703

Tranzitul epididimar, 694

Epididimita, 703-704

Hematoame epidurale, 206

Epigenetic, 19

Moştenirea epigenetică, 4t

Epilepsie

prezentarea clinică a, 201-202

sensibil genetic la crize de absenţă (şobolani GAERS), 203 patogeneza, 202-203

Epinephrine, 337, 338t, 355, 365-366, 561. Vezi şi Medula suprarenală;

Catecolamine

Artrita oligoarticulară episodică, 723

Canale epiteliale de sodiu (ENaCs), 641

Epitopi, 38

Virusul Epstein-Barr (EBV)

hepatită acută şi, 439

descrierea, 55

Eptifibatide, 162

Punct de presiune egală, 252, 253f

Potenţial de echilibru, 172

ER. Vezi receptorul de estrogen

ERCP. Vezi Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică

Disfuncţie erectilă, diabet şi, 575

Erecţie, 694

Lichen plan eroziv, 225

Eritem multiform

manifestări clinice ale, 227

prezentarea clinică a, 226

epidemiologia, 226

etiologia, 226

histopatologie a, 226-227, 227f

major, 227

minor, 227

patogeneza, 226-227

Eritem nodos

manifestări clinice ale, 234-235

prezentarea clinică a, 233-234

epidemiologia, 234

etiologia, 234

histopatologie a, 234

patogeneza, 234

Eritrocite, 141, 143-144, 148, 149f, 153-155, 155, 230, 276, 472 Eritrocitoză, 150

Eritropoieza, 498

Eritropoietina, 141, 143t, 498

Fenomenul de evadare, 658

Escherichia coli, 61

Acalazia esofagiană

manifestări clinice ale, 397

prezentarea clinică a, 395

etiologia, 395, 397

patogeneza, 397

patologie, 397

Candidoza esofagiană, 55

Faza esofagiană a deglutiţiei, 380

Varice esofagiene, 432

Esofag, 380. Vezi şi Oropharynx

Hipertensiune arterială esenţială, 345-349, 366

Trombocitemie esenţială, 151

Stabilirea bolilor infectioase, 68-69

Estradiol, 542, 618, 668f, 669-670, 675f, 696

Estrogen

eliminarea colesterolului afectată de, 343

deficit de, 542-543

hipertensiune arterială şi, 348

Receptor de estrogen (ER), 101, 713

Etanol, 450 t

leziuni hepatocitelor din cauza, 443, 445t

ingestia de, 401

Euploidie, 21

EUS. Vezi Ecografia endoscopică

Hipertiroxinemia disalbuminemică eutiroidiană, 626

Neurotransmiţători excitatori, 173, 392

Potenţial postsinaptic excitator, 173-174, 196

Excitotoxicitate, 196-197, 205, 208-210, 210f

Excreţie, 373

de droguri, 429

Secreţii exocrine în tractul gastrointestinal, 370

Exocitoză, 373

Agenţi infecţioşi exogeni, 61

Exomi, 27

Exopeptidaza, 468

expresivitate, 4t

Lamina elastică externă, 318f, 329, 330f

Matricea extracelulară (ECM), 104

Obstrucţie biliară extrahepatică, 4221

Muşchii extraoculari, 187

Neuroni extrapiramidali, 176

Inervaţia extrinsecă de către nervii parasimpatici şi simpatici, 376

Nervi senzitivi extrinseci, 376

Mişcările ochilor, 187-190, 189f

F

Difuzare facilitată, 373

Factorul V, 165f

Factorul V Leiden, 165-167, 278t

Seria factor X (deficienţe factor de coagulare), 152t

Trompele uterine, 665

Polipoză adenomatoasă familială (FAP), 116

Hipercalcemie hipocalciurică familială (benignă) hipercalcemie asimptomatică, 535
raportul clearance-ului calciu-creatinină, 535 manifestări clinice ale, 535 etiologia, 534-535
patogeneza, 535

Hipertiroxinemia eutiroidiană familială, 626

Deficienţa familială de glucocorticoizi (FGD), 6511, 653

Hipercolesterolemie familială, 435

Fasciculations, 177, 195

Celulele care exprimă Fas, 34

Hiperglicemie a jeun, 567, 577-578, 649

Stare de post, 560

Celule adipoase, 556, 593, 596

Oboseală, în regurgitarea mitrală, 316

Proteine care leagă acizii graşi, 390

Dâre grase, 318, 340

Fc. Vezi Fragment cristalizabil

Receptor gamma Fc, 720

FceRI. Vezi Receptor IgE de mare afinitate

Statul Fed, 560

Tractul reproducător feminin

endometru, 665, 670f

trompele uterine, 665

ciclul menstrual, 665, 666f

uter, 665

vagin, 667

Fenestrari, 426

Feritină, 153-155, 430

Ferroportin, 153

Hiperfenilalaninemie fetală, 15

Macrosomia fetală, 677

Cooperarea fetal-placentar-maternă în homeostazia combustibilului, 676f

Febră, în pancreatita acută, 474

FGD. Vezi Deficienţă familială de glucocorticoizi

FGF. Vezi factorul de creştere a fibroblastelor

Fibrilaţii, 177

Fibrină, 146

Molecule de fibrină, 146

Necroza fibrinoidă, 230, 346-347, 725

Fibrinoliza, 147

Factorul de creştere a fibroblastelor (FGF), 142

Factorul de creştere a fibroblastelor-23 (FGF-23)

biochimie, 528-529

Gena FGF23, 546-547

Tulburări mediate de FGF23, 546-547 fiziologie, 529 rol în boală, 529

Fibrocite, 219

Fibroză, 432

Răspuns de luptă sau de zbor, 356. Vezi şi Catecolamine Eliberare de insulină în prima fază, 565

Fitness, 4t, 16

Lobul floculonodular, 180

Gena FMR1, 18-19

Celule de spumă, 340, 342f

Crize discognitive focale, 202

Hiperplazie nodulară focală, 422t

Foliculi, 668-669

Hormonul foliculostimulant (FSH), 585, 669, 693, 701 Limfoame foliculare, 130

Faza foliculară, a ciclului menstrual, 618, 668-670 Foliculită, 237-238

Administraţia pentru Alimente şi Medicamente (FDA), 43

Aportul de alimente, 559, 577, 593-595, 595. Vezi şi Hypothalamus Forkhead box P3 (FOXP3), 32t

Efectul fondator, 4t, 16

Al patrulea zgomot cardiac, 305

Sindromul de retard mintal asociat X fragil, 3, 9t, 9-10 părtinire de determinare în, 18 manifestări clinice ale, 18 metilarea insulei CpG, 19

Metilarea ADN-ului şi alte modificări ale cromatinei, 19 anticiparea genetică în, 18 principii genetice, 19-20 moştenirea, 17 f, 17-18 test de laborator pentru, 17 genetica moleculară a, 18f fiziopatologie, 18-19 insuficienţă ovariană prematură, 19 transmisie şi amplificare a

Anomalii cromozomului X în, 17 Relaţia Frank-Starling, 295 Aminoacizi liberi, 389, 468 Radicali liberi, 197

scleroză laterală amiotrofică şi, 197 Frecare prin frecare, 320-321 Câmpuri frontale ale ochilor, 187 Sindromul lobului frontal, 193 Demenţă frontotemporală (FTD), 197-198 Fructoză, în veziculele seminale, 707 FSH. Vezi Hormonul foliculostimulant Homeostazia combustibilului în sarcină, 671-673, 676f Insuficienţă hepatică fulminantă, 421, 426, 448 Obstrucţie funcţională, în acalazia esofagiană, 395 Tulburări funcţionale trombocitelor, 151 Funcţională, capacitate reziduală (FRC), 2245 zonare, 424-425 Fundus, 381 Infecţii fungice, 71 Agenti patogeni fungici, 55 Furunculoză, 51, 56, 161

G

Structura cvartetului G, 19 GABA. Vezi Acid gamma-aminobutiric (GABA) GAD. Vezi decarboxilaza acidului glutamic Galactorrhea, 597

Galactozemie, 422t Vezica biliară

anatomie şi histologie, 387 secreţie biliară, 387 boli, 404

Pancreatită biliară, 469-470 Litiază biliară (colelitiază), 404, 404f Gamet, 4t, 6

Amprenta gametică, 19

lanţ t, 48

Neuroni motori gamma, 176, 181

Acid gamma-aminobutiric (GABA), 172, 182, 338, 447, 559 Ganglioneurom, 359-360, 361t

Gangrenă, 343, 344, 575

Gap jonctions, 377, 379

Secretia acidului gastric, 381-385, 385f

Golirea gastrică, 386

Lipaza gastrică, 389

Motilitatea gastrică, 386

Faza gastrică în stomac, 384

Ulcer gastric, 395, 399-400

Varice gastrice, 432

Gastrin, 378t, 381, 383

Peptidă care eliberează gastrină în stomac, 384

Gastrita, 399-402

Varice şi sângerări gastroesofagiene, 459 Adventiţia gastro-intestinală (GI), 11

Tractul gastrointestinal (GI).

sângerare gastro-intestinală acută, 438

funcţia de apărare, 373, 374t

tulburări de digestie şi absorbţie, 395

funcţia de digestie, 371-372

tubul digestiv, 372f

boli ale, 370t

esofag, 380

sarcină osmotică excesivă în, 406

funcţia de excreţie, 373

secretii exocrine, 370

inervaţia extrinsecă a, 376f

echilibrul fluidelor şi electroliţilor, 373

funcţii, 371-374

control hormonal, 377

hormoni, 377

inervaţie intrinsecă, 374

mecanisme de reglare, 374-377

motilitate, 371-372, 394-395

control neural, 374-377

orofaringe, 380

controlul paracrin, 377

inervaţie parasimpatică, 376

procesul de absorbţie, 372-373

progresul alimentelor de-a lungul canalului alimentar, 371f

tulburări de secreţie, 395

secretii de, 371-372, 378t

muşchiul neted al, 377-380

structura, 369-371

mecanism reflex de înghiţire, 380

inervaţie simpatică, 376

boli sistemice care implică, 395, 396t-397t

Infecţii ale tractului gastrointestinal (GI).

apropiere de, 80t

manifestări clinice ale, 81-82

prezentarea clinică a, 79

etiologia, 79

patogeneza, 79-81

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST), 124

Gastropareza

prezentarea clinică a, 402

afecţiuni care produc disfuncţie motorie gastrică simptomatică, 403t etiologia, 402

hormoni în, 403

patologia şi patogeneza, 402-403

boala Gaucher, 422t

Gene, 6

Dozarea genelor, 4t, 21, 26

Rezistența generalizată la hormonul tiroidian, 613

Crize tonico-clonice generalizate, 201, 687

Anticiparea genetică, 3, 4t, 18

Deriva genetică, 16

Boli genetice ale ficatului, 422t

Canale genitale, 693

Studiu de asociere la nivelul genomului (GWAS), 27 Aplazia celulelor germinale, 705

Neoplazie cu celule germinale, 121-125

Mozaicismul liniei germinale, 6

Mutaţii ale liniei germinale, 92

Diabet zaharat gestaţional, 562t, 564

GFR. Vezi rata de filtrare glomerulară

GH. Vezi Hormonul de creştere

Ghrelin, 590, 595t

GHRH. Vezi Hormonul de eliberare a hormonului de creştere Giardia spp.

Giardia lamblia, 55

infecţie din cauza, 671

Giardioza, 408t

Pata Giemsa, 55, 144

Gigantism, 597-598

Sindromul Gilbert, 4221

GIP, 378t

Sistemul de clasificare Gleason, 127 f

Boala glomerulară, 499

Rata de filtrare glomerulară (GFR), 498-499, 623, 640, 654

Hiperfiltrarea glomerulară, 499

Scleroza glomerulară, 507

Glomerulonefrita (GN), 725

acută, 510, 510t

anomalii urinare asimptomatice, 5111

manifestări clinice ale, 512-513

prezentarea clinică a, 510-511

patologia și patogeneza, 511-512

rapid progresiv, 510, 510t

Glomeruloscleroza, 573

Glomerulus, 494

Glosita, 155, 159, 409t

Distribuţia mănuşilor, 574

Glucagon, 561

ca hormon contrareglator, 559

mecanism de acţiune, 559

reglarea secretiei, 558-559

sinteza şi metabolismul, 558

Raportul glucagon-insulină, 560-561, 566

Peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1), 378t, 555, 558

Glucagonom (tumoare cu celule alfa), 578

Glucagonoame, 578

Celulele care secretă glucagon, 553, 564

Glucocorticoizi

deficit de, 600, 653-655. Vezi şi boala Addison

descrierea, 634

efecte, 638-640, 639t

exces de, 647-649. Vezi şi boala Cushing

mecanism de acţiune, 638

reglarea secreţiei, 636-638

sinteza si metabolismul, 635-636

Osteoporoza indusă de glucocorticoizi, 542

Aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi (GRA), 657

Glucokinaza, 555

Glucolipotoxicitate, 566

Homeostaza glucozei, 365, 553, 561

Senzor de glucoză, 555, 565

Transportor de glucoză-2 (GLUT-2), 555

Transportor de glucoză-4 (GLUT-4), 556-558, 566

Glucuronide, 612

Semnalizarea glutamatului, 196-197, 197 f

Decarboxilaza acidului glutamic (GAD), 564

Glutation, 430

Ataxia glutenului, 195

HbA glicat, 572

Controlul glicemic, 570-571, 572

Boli de depozitare a glicogenului, 422t

Hormoni glicoproteici, 589-590

GM-CSF. Vezi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF)

Gena GNAS1, 597-598

GnRH. Vezi Hormon de eliberare a gonadotropinei

Celule caliciforme, 373, 387

Guşă, 613-614, 623-625

Goitrogeni, 624

Aparatul Golgi, 554

Disfuncţie gonadă, 648-649

Disgeneza gonadă, 679, 680t, 702

Mozaicism gonadal, 5, 14, 14f

Sexul gonadal, 679

Gonadotoxine, 703

Gonadotropi, 669, 669f

Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH), 589, 648-649, 668-669, 693

Gonoree, 64, 677

Semnul Gottron, 730

Guta, 721-723

Boala grefă contra gazdă, 422t

Bacili Gram negativi, 72, 76t

Factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), 34, 141

Factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), 32t, 34, 37, 141, 732

Granulocite, 141, 144

Granulomatoza cu poliangeita, 725-726

Celule granuloase, 665, 670

Grafestezie, 186

boala Graves, 615-619, 616t, 617f

Semnul Gray Turner, 475

Receptorii factorului de creştere, 52

Factori de creştere, 100-102

Hormonul de creştere (GH), 561, 585, 589f, 589-590

factori de influenţă, 5911

Hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GHRH), 366, 589-590

Adenom secretor de hormon de creştere, 598

Sindromul Guillain-Barre, 56

Transpiraţie gustativă, 575

Ţesut limfoid asociat intestinului (GALT), 32t, 35, 54, 373

Ginecomastie, 455, 461, 618, 623, 702

H

Haemophilus influenzae, 49-50, 52, 55, 66, 68, 73

Culoarea părului, 6

leucoplazie păroasă, 55

Halucinaţii, 192, 202, 204

Hantavirus, 77t

Haplotip, 4t

HapMap (pentru Haplotype Map), 27

Haptocorrin (factor R), 386

Exsudate dure, 573

Tiroidita Hashimoto, 616t, 620-621

Ioni HCO-3, 386

Infecţii asociate asistenţei medicale, 64

Sistem auditiv şi echilibru

anatomie, 190-191

fiziologie, 191

funcţia vestibulară, 191

inima

anatomie, 289-292, 290f-292f

sistem de conducere al, 292f

histologie, 292

contracţia miocitelor, 295-296

fiziologie, 292-297

analiza presiune-timp, 294f

Insuficienţă cardiacă (IC), 299-307

ventricular stâng, 299-305

ventricular drept, 306-307

Suflu cardiac, 307

Ritmul cardiac, 295

Helicobacter pylori, 110, 153, 384-385, 395, 398-399, 401f, 402

Celule T helper (CD4), 32t, 38

Subset T helper care secretă IL-17, 32t, 33

Helper T cu funcţie de reglare (TREG), 32t

Subsetul Helper T1, 32t, 33

Subsetul Helper T2, 32t, 33

Celule T inductoare auxiliare (CD4), 33

Hemangiom, 422t

Hematochezia, 155

Neoplasme hematologice, 126-133

Hematom, 206

Hematopoieza, 141-143, 142f, 143t

Celulă stem hematopoietică, 141

Heme, 144, 153

Sinteza hemului, 153-154, 154f

Inhibitor de translaţie reglat de hem (HRI), 154, 154f

Hemianopia, 188f

Testul Hemizona, 708

Hemizigozitate, 8

Hemizigot, 4t

Hemocromatoză, 422t, 701

Modificări hemodinamice, 278-280

Hemoglobină, 141, 253

Alela seceră a hemoglobinei B (HBBS), 16

Saturația hemoglobinei, 253

Hemoglobinopatii, 149

Hemolysins, 64

Hemofilie

152

152

descrierea, 10

Hemoptizie, 153, 247, 268, 281, 300, 313

Accident vascular cerebral hemoragic, 206, 208

Diaree hemoragică, 81

Soc hemoragic, 350

Hemosiderin, 153, 230, 619

Hemostază, 146

Heparin, 148, 161-162

Patogeneza trombocitopeniei induse de heparină (HIT), 163f tip I, 162 tip II, 162-163

Artera hepatică, 423

Encefalopatie hepatică, 433, 437-438, 459t, 459-460

Debitul hepatic de glucoză, 556-557, 559-561, 566-567, 569, 577-579, 635

Hidrotoraxul hepatic, 461

Rezistența hepatică la insulină, 482

Limfatice hepatice, 456

Vena portă hepatică, 553

Activarea celulelor stelate hepatice, 455f

Virusul hepatitei A (HAV), 439, 441, 447f

Virusul hepatitei B (HBV), 32t, 439, 441, 447f, 448t, 449

Virusul hepatitei C (VHC), 32t, 439, 441

Virusul hepatitei D (HDV), 439, 441, 449

Virusul hepatitei E (HEV), 439, 441

Virusuri hepatitice, 449-450

Carcinom hepatocelular (HCC), 422t, 441, 450, 456t, 460-461

Modele hepatocelulare, 422t

Hepatocite, 421, 423-425

apoptoza de, 446f

disfuncţie, 426, 431-432

funcţia endocitară a, 430

eşec, 433

sinteza glutationului prin, 430

necroză, 423

Reflux hepatojugular, 307

Sindromul hepatopulmonar, 461

Sindrom hepatorenal, 456, 457-458

Hepcidin, 153, 153f

Eliptocitoză ereditară, 150

Cancer colorectal ereditar non-polipoz (HNPCC), 116

Pancreatită ereditară, 470, 479

Sferocitoză/eliptocitoză ereditară, 150

Reflexul Hering-Breuer, 259

Hernie, 75

Encefalita herpes simplex 1 (HSV1), 52

Virusul herpes simplex (HSV), 32t, 55-56, 226

Virusul herpes zoster (HZV), 32t, 56

Heterocromatina, 4t

Heteroplasmie, 4t, 21, 21f-22f

Heterozigote, 12

Avantaj heterozigot, 5t, 16 Heterozigoţi, 164-165, 435 pentru rezistenţa APC, 165 pentru deficit de proteină C, 165 pentru deficit de proteină S, 165

Heterozigot, 5t, 6

Fenotip anormal heterozigot (dominant adevărat), 8 Calea hexozaminei, 571, 573

Hernie hiatala, 398

Receptor IgE de mare afinitate (FceRI), 32t Lipoproteine de înaltă densitate (HDL), 342, 427, 429f Fracturi de şold, osteoporoză şi, 544

boala Hirschsprung, 394

Hirsutism, 453, 595t, 647-649 Histamina

descrierea, 35-36, 44-45, 377, 378t, 383-384

Antagonişti ai receptorului H2, 32t, 384

Receptori histaminici, 32t

Histoplasma, 235

Histoplasma capsulatum, 55, 77t

Istoricul pentru diagnosticul bolilor infecţioase, 62t

HIV, 76

reacţii adverse la antibiotice, 57

Rezervoare de limfocite T CD4, 54

Manifestări ale SNC în, 56 complicaţii ale, 55-57 gene şi produse genetice, 53t afecţiuni maligne legate de, 56 cu candidoză orală, 55 manifestări ale sistemului nervos periferic, 56 replicare, 54

Cuantificarea ARN, 54

dovezi serologice ale, 52

leziuni cutanate în, 56

tuberculoză şi, 55

Tulburare neurocognitivă asociată cu HIV, 56

H+-K+ ATPaza, 381, 382-383, 525f

HLA-B27, 733-735

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei, 443

boala Hodgkin, 703

Suflu holosistolic, 317

Homocisteină, 343-344

Homocistinurie, 10

Hemianopia omonimă, 188f, 190

Cadranopsia superioară omonimă, 188f, 190 Homozigoţi, 435

Homozigot, 5t, 6

Acondroplazia homozigotă, 8

Fenotipul mutant homozigot, 8

Tulburări de feedback hormonal, 682

ovare şi 682

Terapia de substituţie hormonală (HRT), 498, 680t Sindrom Horner, 188, 208t

Moartea gazdei din cauza infecţiei, 68-69

Apărarea gazdei

sistem complement, 65-67

apărarea indusă a organismului, 67

răspuns inflamator, 65

inhibarea colonizării de către bacterii patogene, 64 imunitatea înnăscută, 64-67

flora microbiană normală, 63-64

obţinerea unui istoric de boală infecţioasă, 62t fagocitoză, 67

răspuns inflamator secundar, 68

prin bariere fizice şi chimice, 65

Ţesut gazdă

diferenţiere, 721

stadiul leziunii infecţiilor, 68

Bufeuri, 545, 675, 685

Displazia cervicală legată de HPV, 57

Gonadotropină corionică umană (hCG), 589, 612, 615, 670-671

Somatomamotropină corionică umană (hCS), 671-672

Proiectul genomului uman, 24, 27

Herpesvirus uman-8 (HHV-8), 56, 129

Virusul imunodeficienţei umane (HIV), 32t

Antigene leucocitare umane (HLA), 6, 38

Virusul papiloma uman (HPV), 32t, 57, 665, 684

Imunitatea umorală, 33, 38

Imunodeficienţa umorală, 471, 52

Mecanisme umorale de eliminare a antigenului, 41-42

Răspuns umoral, 33, 38, 47, 54

Huntingtin, 183

Boala Huntington, 6, 8-9, 18, 182-183, 198, 204t Hialuronidază, 695

Aluniţă hidatiformă, 615, 615t, 678, 687

Secreţia de acid clorhidric (HCl) în stomac, 381, 383, 383f

Substanţe hidrofile (polare), 429

Substanţe hidrofobe (lipofile), 429

Gradient de presiune hidrostatică, 274

Edem pulmonar hidrostatic, 274-275 p-hidroxibutirat, 568-569

Deficit de hidroxilază, 345t, 546 Deficit de 17a-hidroxilază, 345t, 656 Deficit de 21p-hidroxilază, 660-661

Prolină hidroxilată, 11

Ipoteza igienei, 43

Hiperaldosteronism, 642, 657t, 659

Hiperamilazemie, 474

Hipercalcemie, 365, 470, 530, 533-534, 535t

manifestări clinice ale, 536

diagnostic diferenţial, 537t

etiologia, 536

patogeneza, 536

Hipercapnie, 264, 622

Hipercoagulabilitate, 513

Hipercortizolism, 642

Pulsuri hiperdinamice, 313

Hiperfiltrare, 573

Hiperglicemie, 567-568 Hiperhomocistinemia, 165, 344

Sindromul hiper-IgE, 33, 471, 51-52 Sindromul hiper-IgM, 471, 50-51 Hiperinsulinemie, 349, 566, 647, 649, 682 Hiperkaliemie, 498, 508, 654t

Hipermorf, 5t

Hipernatremie, 602

Comă hiperosmolară, 568-569 Hiperparatiroidism, 533 Hiperfenilalaninemie, 14 Hiperpigmentare, 230, 502t, 578, 601, 619, 642

Hiperplazie, 426

Hiperprolactinemie, 598, 599t, 623, 701 Hiperprotrombinemie, 164, 166 Hipersensibilitate răspunsuri imune, 42 Hipersplenism, 151, 1511, 460

Hipertensiune arterială

prezentarea clinică a, 346-347 coarctaţia aortei, 347 diabetul zaharat şi, 575 etiologia, 347-349 tulburări hormonale, 348 rezistenţă la insulină şi, 349 schimb Na+-H+, 349 tulburări neurologice, 348-349 afectate de patogeneza nitrică de oxid, 349 345-346 cauze primare şi secundare, 345t anomalii renale, 348 sensibilitate la sare, 347-348

Encefalopatie hipertensivă, 346

Retinopatie hipertensivă, 346, 364

Hipertiroidism, 614-619, 615t

Hipertrigliceridemie, 567, 569, 576

Lichen plan hipertrofic, 226

Stenoza pilorică hipertrofică, 394

Hipertrofie, 252, 266, 302-304, 308, 310

Hipoalbuminemia, 273t, 274, 458, 537

Hipocalcemie, 485

diagnostic diferenţial, 539-540

descoperiri de laborator în, 540t

simptome şi semne de, 539t

Hipogamaglobulinemie, 408t

Hipoglicemie, 569-570, 570t

Hipogonadism hipogonadotrop, 698

Hipokaliemie, 498

Nefropatie hipokaliemică, 658

Hiponatremia, 604-605

Hipoparatiroidismul

cauze ale, 538t

manifestări clinice ale, 539-540

etiologia, 537-538

patogeneza, 538-539

Niveluri de PTH, 538

Hipofosfatemia, 485

Hipopituitarismul

cauze ale, 600t

manifestări clinice ale, 601

prezentarea clinică a, 600

etiologia, 600

fiziopatologie, 601

Hipoaldosteronism hiporeninemic, 508, 643, 660

Hipospermatogeneza, 705, 708

Hipotensiune arterială, 311, 319, 321-322, 360, 369, 402, 448, 458, 475, 5011, 575, 642, 654-655, 682, 714t

Amenoree hipotalamică, 683, 686t, 687

Kisspeptin hipotalamic/ligand GPR54/pereche receptor, 668

Neuroni hipotalamici, 584

Nuclei hipotalamici, 586t

Hipotiroidism hipotalamic („terţiar"), 620

Axa hipotalamic-hipofizo-suprarenal (HPA), 583 Hipotalamus

anatomie şi histologie, 584-585, 585f

Hipersecreţia CRH, 643

tulburări ale, 682-683

Hipotiroidism, 614, 620-623

Hipotonie, 16, 18, 22, 181, 535, 701

Sindroame hipotonice, 603t

Hipovolemie, 568

Şoc hipovolemic, 83, 349-351, 350t

Hipoxemie, 260, 264, 272, 280-281

Hipoxie, 622

Factor-1 alfa inductibil de hipoxie, 107

Vasoconstricţie pulmonară hipoxică, 247, 255, 260, 280

eu

Sindromul Cushing iatrogen, 643, 644f

ICOS, 50

Faza icterică a hepatitei virale, 445

Pancreatită acută recurentă idiopatică, 470

Sindrom nefrotic idiopatic, 513t

Oligospermie idiopatică, 705

Fibroza pulmonară idiopatică

manifestări clinice ale, 271-272

prezentarea clinică a, 270 descrierea, 269 epidemiologia, 270 etiologia, 270

fiziopatologie, 270-271, 2721

IFN-t, 42, 51

IgA (imunoglobulina A), 40-41, 674

nefropatie IgA, 511

IgD (imunoglobulina D), 41, 50

IgE (imunoglobulina E)

descrierea, 33-35, 41-46, 51-52, 261-262 sinteza, în reactivitate alergică, 42-43

IgG (imunoglobulina G), 33-34, 37, 40-42, 41f, 45

IgM (imunoglobulina M), 37-38, 40, 42, 49-50

receptor IL-2, 48

receptor IL-7, 48

Ileon în intestinul subţire, 387

Ileus

descrierea, 379

în muşchiul neted GI, 377

paralitic, 474

Formarea complexului imun, 720-721

Glomerulonefrita complexului imun, 512

Vasculita complexului imun, 724-726

Reacţii mediate de complexul imun, 42

Dereglarea imună, poliendocrinopatie şi sindromul X-linked (IPEX), 34

Anemia hemolitică imună, 42

sindrom de reconstituire imună, 57

Răspuns imun, 40

Sistemul imunitar

adaptiv, 37-38, 62, 373

anatomie, 31-37

anticorpi (imunoglobuline), 40-41

antigene, 38

din celula stem din măduva osoasă, 145f

cancer şi, 105-106

celule de, 31-35

mecanisme umorale de eliminare a antigenului, 41-42

răspunsuri imune de hipersensibilitate, 42

Sinteza IgE în reactivitate alergică, 42-43

răspunsul imun, 38, 40

imunogeni, 38

mediatori inflamatori, 35-36

răspuns inflamator, 42

înnăscut, 37-38, 62, 373

plămâni și, 248

organe ale, 35

fiziologie, 37-43

protectoare, 62

Boală hepatică mediată imun, 424

Gazde imunodeprimate, 64

Testarea imunofluorescenței, 229

Imunogeni, 38

Imunoglobulina, 34

Imunoglobulina A (IgA), 40-41, 511, 674

Imunoglobulina D (IgD), 41, 50

Imunoglobulina E (IgE), 33, 41

Sinteza IgE în reactivitate alergică, 42-43

Imunoglobulina G (IgG), 32t, 33, 34, 41-42, 443

Imunoglobulina M (IgM), 41-42

Memoria imunologică, 38, 63f, 727

Imunosupraveghere, 105f, 106

Imunoterapie (injecții pentru alergii), 43

Amprentare, 5t

Fertilizare in vitro (FIV), 686, 703

Erori înnăscute ale metabolismului, 10 incidentaloame, 650-651

Incontinenţă, 410t

diabet şi, 575

Incretine, 555, 558

Faza indiferentă a dezvoltării sexuale, 667 Apărarea indusă a organismului, 67

Necroza pancreatică infectată, 475-476 Infecţie, 64

Diaree infecţioasă

manifestări clinice ale, 81-82

prezentarea clinică a, 79 E coli diareogenă, 79, 80t etiologia, 79 patogeneza, 79-81 spectrul infecţiilor diareice, 79

Boli infectioase, 67t

Enterocolită infecţioasă, 55

Endocardita infecţioasă, 69-71

bacteriemie asociată cu, 70 manifestări clinice ale, 70-71 prezentarea clinică a, 69 etiologia, 69 caracteristici ale, 71t

patogeneza, 69-70

Cadranopsia inferioară, 188 f, 190

Infertilitate

femeie, 686-687

masculin, 698-708, 699t-700t

Inflamaţie, patogeneza citotoxicităţii celulare dependente de anticorpi, calea complementului 721, 720

citokine, rolul lui, 720

activare endotelială, 720

diferenţierea ţesutului gazdă, 721

citotoxicitate mediată de limfocite, 721

celule mielomonocitare şi formarea complexului imun, 720-721

Boala inflamatorie intestinală

artrita asociată cu, 733-735

manifestări clinice ale, 412

prezentarea clinică a, 407

descrierea, 405

etiologia, 407

forme de, 4111

patologia şi patogeneza, 407-408, 412

Diaree inflamatorie, 80t, 81

Boli inflamatorii, boli renale şi, 504

Mediatori inflamatori, în răspunsul imun, 35-36, 42

Miopatii inflamatorii, 729-731

Răspunsul inflamator, în apărarea gazdei împotriva infecţiei, 65

Boli reumatismale inflamatorii, 719

Boala inflamatorie a pielii, 221t

Ingresiune, 68

în infecţii, 68

Moştenire

de tulburări genetice, 9t

modele de, 7-8

Stări de hipercoagulare moştenite

manifestare clinică, 166-167

etiologia, 164-165

patogeneza, 165-166

patologie, 166

Inhibin, 669-670, 707

Neurotransmiţători inhibitori, 174, 380, 392

Potenţial postsinaptic inhibitor, 174

Imunitatea înnăscută, 37-38, 46, 51-52, 62, 64-65

Celulele limfoide înnăscute, 34

Inozitol-1, 4, 5-trifosfat, 174, 196

Trospete inspiratorii, 272

Insulină

depozitarea grăsimilor în ţesutul adipos, rol în, 558

homeostazia combustibilului, rol în, 556, 557t

eliberarea hormonilor celulelor insulare, reglarea, 555t

reglarea secretiei, 554-555

sinteza şi metabolismul, 554

Autoanticorp de insulină (IAA), 564

Receptorii de insulină, 555-556

semnalizare, 556f

substraturi, 556, 556f

Rezistenţa la insulină, 561, 565-566, 575-576

Zinc asociat insulinei, 559

Proteina-1 care leagă factorul de creştere asemănător insulinei (IGFBP-1), 682

Factorul de creştere asemănător insulinei-I şi II (IGF-I şi II), 556, 589-590, 713 Insulinom (tumoare cu celule P)

manifestări clinice ale, 577-578

prezentarea clinică a, 577

etiologia, 577

patologia şi patogeneza, 577

Insulinopenia, 560, 567-568

Celule p secretoare de insulină, 553, 577

Integrine, 104

Tremur de intenție, 181

Conductă intercalată, 466f

Moleculă de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), 32t

Interferon-T, 32t, 33, 65

Interleukine (ILs), 32t, 39-40, 65, 141, 303, 408

IL-1, 39

IL-2, 33, 39

IL-5, 34

IL-6, 65

IL-12, 51

Lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), 342, 342f, 427 Claudicaţie intermitentă, 343

Lamina elastica interioara, 318f, 329, 330f

Venografie spermatică internă, 708

Raportul internaţional normalizat (INR), 148

interneuroni, 374

Celulele interstiţiale ale lui Cajal (ICC), 377, 379, 379f, 386, 391

Edem cerebral interstiţial, 74

Pancreatită acută edematoasă interstiţială, 475

Inhibarea feedback-ului intestinal (încetinirea) golirii gastrice, 386

Faza intestinală în stomac, 384

Intima, 318f, 329

Mesageri secundari intracelulari, 174

Hemoragie intracerebrală, 209f

Neoplasme mucinoase papilare intraductale, 488

Hemoliza intramedulară, 158

Hemoragie intraparenchimatoasă, 206t, 208, 281

Imunoglobulină intravenoasă (IVIG), 32t, 50, 731

Factorul intrinsec, 156, 378t, 381, 386

Inervaţia intrinsecă de către sistemul nervos enteric în tractul gastrointestinal, 374

Neuroni aferenţi primari intrinseci (IPAN), 374

Carcinom cervical invaziv în HIV, 56-57

Adenocarcinoame pancreatice invazive, 488

Reflex de întindere inversă, 176 f

Iod

deficit de, 623

metabolismul, 610

Anemia prin deficit de fier, 149

manifestări clinice ale, 155

etiologia, 152-153

patogeneza, 153-154

patologie, 154-155

Transport de fier, 153f

Şoc ireversibil, 352

Sindromul intestinului iritabil, 395, 405, 414

Ischemie, 209-210

Hepatită ischemică, 422t

Accident vascular cerebral ischemic, 206

teritoriile vasculare şi caracteristicile clinice în, 208t

Anticorpi de celule insulare (ICA), 564, 652

Celulele insulare, 553

sindroame tumorale, 578t

Insulele Langerhans, 465-466, 553

Izoniazidă, 450t

Isospora belli, enterocolită infecţioasă datorată, 55

Comutarea izotipului, 40-41

Izotipuri, 41

Curba presiune sistolică izovolumică-volum, 295

Ixodes tick, 61

J

Deficienţă JAK-3, 471

Jakob-Creutzfeldt (JC), 32t

leziuni Janeway, 70

Janus kinaza (JAK), 32t, 49

Icter (iccter), 433, 439, 445, 447, 449, 487, 489

constatări de laborator în diagnosticul diferenţial al, 435t

Icter de sepsis, 422t

Iejun, 387

Nistagmus Jerk, 190-191

sindromul Job, 51

Fenomenul Jod-Basedow, 615

Comitetul naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale, 345

Presiunea venoasă jugulară, 268, 272, 306-307, 322

Puls venos jugular, 307f

Aparatul juxtaglomerular, 496, 640f, 656, 658

K

Kallikreins, 337

Sindromul Kallmann, 699t-700t, 701

Sarcomul Kaposi, 56 de ani

dopuri cu cheratina, 237

Factorul de creştere a keratinocitelor (KGF), 713

Keratinocite, 217-218

Kernicterus, 433

Semnul Kernig, 75

Producţia de acid ceto, 427

Ketogenesis, 557, 559-560

Corpi cetonici, 559, 561, 568f

Cetoză, 563, 567-569, 577-579, 647

Rinichi

în echilibrul acido-bazic, 497

funcţia alterată a, 500

anatomie şi histologie, 493-496 reglarea tensiunii arteriale prin, 496-497 în homeostazia calciului şi fosfatului, 498 boli ale, 5011

reglarea eritropoiezei prin, 498

funcţia, reglarea, 498-499 filtrarea glomerulară şi resorbţia tubulară, 496 fiziologie, 496-499

în bilanţul de potasiu, 497-498

regiuni susceptibile la răni, 500

structuri de, 495f

noduli Kimmelstiel-Wilson, 573

Kininogens, 44, 337

Kinins, 36, 337

Sindromul Klinefelter, 699t-701t, 702

Sunete Korotkoff, 333

boala Kugelberg-Welander, 196

celule Kupffer, 423, 430, 455f

Kussmaul respirație, 568

Cifoza, 544

L

Lactat dehidrogenază (LDH), 158

Alăptarea, 673-674

Lactoferină, 481

Intoleranţă la lactoză, 389

Lactuloză, 438

Infarctele lacunare, 206

Statul lacunar, 203

ciroza Laennec, 422t

Sindromul miastenic Lambert-Eaton, 177 Lamina propria în tractul gastrointestinal, 370, 372f

Flux laminar sau raţionalizat în plămâni, 251 LANE, 159

Sindromul Langer-Gideon, 26t

Celulele Langerhans, 33, 38, 54, 217-218, 232 Limbă, 56, 193

Legea Laplace, 251, 308, 311, 332, 332f

Latenţa infecţiilor, 69

Răspuns alergic în fază târzie, 35, 44-45

Domeniu lateral, 425

Centrul privirii laterale, 187

Nuclei geniculaţi laterali, 187, 189

Tracturi spinotalamice laterale, 183-184

Legea lui Laplace. Vezi legea Laplace

receptor LDL, 427

Neuropatia optică ereditară Leber (LHON), 3, 9t manifestări clinice ale, 20 defecte în transportul de electroni, 20

principii genetice, 21

pierderea vederii, 20

Mutația ADNmt în, 20

fiziopatologia, modelul 20-21 al moștenirii materne, 21, 21f

Deplasarea la stânga a liniei de granulocite, 144

Insuficiență ventriculară stângă, 299-305

cauze ale, 3011

modificări celulare asociate cu, 303-304 manifestări clinice ale, 304-305 prezentarea clinică a, 299-300

etiologia, 300-301

modificări hemodinamice asociate cu, 302-303

modificări neuro-hormonale asociate cu, 303 modificări patofiziologice asociate cu, 3011, 301-304 specii de Legionella

infecție din cauza, 76t-77t

L pneumophila, 76, 78

leiomiosarcom, 124

Gena LEPRE1, 13

Lepra lepromatoasă, 236

Leptin, 468, 566, 593, 597, 647

Leucemie, 128f

Deficiența de aderență a leucocitelor, 471

tipul 1, 51

Vasculita leucocitoclastică

manifestări clinice ale, 231

prezentarea clinică a, 229
epidemiologia de, 229-230
etiologia, 229-230
histopatologie a, 230, 231f
patogeneza, 230
Leucocitoză, 51, 150
Leucospermie, 707
Leucotrienă B4 (LTB4), 34
Leucotrienă (LT), 32t, 36
Corpurile Lewy, 198-199
Celulele Leydig, 667, 693, 695, 702
Lichen plan
manifestări clinice ale, 225-226
prezentarea clinică a, 224
epidemiologia, 224
etiologia, 224
histopatologie a, 224-225
medicamente care induc, 224
patogeneza, 224-225
sindromul Li-Fraumeni, 97
Canale ionice dependente de ligand, 172
Ataxia membrelor, 194
Placă de limitare, 424
Lipaza linguală, 389
Dezechilibru de legătură, 5t, 27
Lipidă A, 83

Metabolismul lipidelor, 427, 428f

tulburare a, 433

Lipocite, 423

a sistemului reticuloendotelial, 430

Lipohialinoza, 206

Lipopolizaharidă (LPS), 32t, 37, 82

Metabolismul lipoproteinelor în ficat, 427, 429f

Liposarcom, 124

Lipostat, 596

Lipotoxicitate, 566

Listeria monocytogenes, 72

Litostatine, 481, 483

Ficat

acinus, 246, 424f, 425, 432, 465-466

metabolismul amoniacului, 430

anatomie, 423-426

apolipoproteina în solubilizarea şi transportul lipidelor, rolul, 429 producţia de proteine de legare de către, 429-430

biotransformări şi, 429

fluxul sanguin, 426

boli, 422t

metabolismul şi excreţia medicamentelor, 429

funcţiile endocitare ale hepatocitelor, 430

generarea de energie şi interconversia substratului, 426-427 circulaţia enterohepatică între intestine şi, 428-429 zonarea funcţională, 424-425

funcţii de, 427t

funcţii de gradare ale, 431t

sinteza hepatocitelor a glutationului, 430

histologie, 423-426

celule Kupffer şi 430

metabolismul lipidelor, 427

lobul, 424, 424f

locaţia de, 423f

organizare a, 423-425

sinteza şi secreţia proteinelor plasmatice, 427 funcţii de protecţie şi clearance, 430 metabolismul proteinelor, 427

captarea mediată de receptor, 425

echilibrul de sodiu şi apă, 438

funcţia de solubilizare, transport şi stocare, 427-430 rezecţia chirurgicală a ţesutului hepatic, 426

teste pentru evaluarea funcţiei, 430-431

Boli hepatice

dobândit, 435

modificări ale morfologiei hepatice datorate medicamentelor, 436t-437t manifestări clinice ale, 433-438

reducerea generării de energie şi a interconversiei substratului, 433 diminuarea sintezei şi secreţiei de proteine, 435

detoxifiere de droguri, afectarea, 434-435

dislipidemii, 435

manifestări extrahepatice, 442-443 disfuncţie hepatocitară, 431-432 hiperglicemie sau hipoglicemie, 433 afectare hepatică, 442

pierderea funcţiilor de protecţie şi de degajare, 435-438

pierderea funcţiilor de solubilizare şi stocare, 433-434 fiziopatologia sindroamelor de funcţie aberantă în, 432t hipertensiunea portală, 432

retenţie renală de sodiu în, 438t

Transplant hepatic, 461

Paniculita lobulară, 234

Lobuli, 234, 424, 424f

Locus, 6

Eterogenitatea locului, 5t, 13

Sindromul QT lung, 299, 300f

Loop of Henle, 496

Alela cu pierdere a funcţiei, 8

Volum circulant efectiv scăzut, 497

Niveluri scăzute de colesterol HDL, 576

Lipoproteine cu densitate joasă (LDL), 342

Receptor pentru lipoproteine cu densitate joasă (LDL), 3, 427

Sfincterul esofagian inferior, 375, 380-381, 395, 397-398

Neuroni motori inferiori, 175

Heparină cu greutate moleculară mică, 148

Şoc cu rezistenţă scăzută, 349

LTC4, 34

Secretagogi luminosi, 390

Plămân(i)

anatomie căilor respiratorii şi epiteliale, 246-247

anatomie, 245-249

carcinom, 120-121 componente ale normalului, 246t controlul respiraţiei, 258-261

aparare, 250t

distribuţia ventilaţiei şi perfuziei, 254-255 proprietăţi dinamice, 251-252

structura şi funcţia imunităţii, 248

transportul oxigenului în, 253-254 fiziologia, 249-261

sistemul nervos pulmonar, 247-248 proprietăţi statice, 249-251 tensiune superficială, 250, 251f

anatomie vasculară şi limfatică, 247

potrivire ventilaţie la perfuzie, 255-258 volume şi capacităţi, 249

munca de respiraţie, 252-253, 253f

Hormon luteinizant (LH), 585, 669, 693, 701

boala Lyme, 61, 72

Ganglioni limfatici, 35, 35f

Limfangiectazie, 408t

Drenaj limfatic, 275

Limfatice, 68, 248f, 331, 334, 456, 487, 684 Limfocite, 31, 33, 144-145

Pleocitoză limfocitară, 71-72

Limfocitoză, 1511

Neoplasme limfoide, 129-131

Celulă ucigaşă activată de limfokine (celula LAK), limfoame 32t, 129-130

Limfopenia, 150, 1511

Hidrolaze lizozomale, 34

Lizil-bradikinină, 337, 337f

M

Macroadenoame, 597, 643

Anemii macrocitare, 149, 435

Ciroza macronodulară, 454

Macroovalocite, 157

Proteina chemoatractantă a macrofagelor-1 (MCP-1), 566

Factor de stimulare a coloniilor de macrofage, 342, 524f Macrofage, 31

Boala macrovasculară, 570

Macula densa, 499

Edem macular, 570, 573

Macule, 220

Colangiopancreatografia retrogradă magnetică (MRCP), 483

Proteine bazice majore (MBP), 32t, 34

Complex major de histocompatibilitate (MHC), 32t, 38 Malabsorbţie, 369, 409t, 433

Tractul reproducător masculin

anatomie şi fiziologie, 693-695, 694f androgeni, 697-698

canale ejaculatoare, 694

reflex ejaculator, 694

căi pentru biosinteza androgenilor testiculari, 695-696

Hipertensiune arterială malignă, 346

Otita externă malignă, 576

Boala urinei cu sirop de arţar, 10

Mastocitele, 31, 34

fenilcetonurie maternă, 14

Arestul la maturizare, 705, 707-708

Diabetul cu debut la maturitate al tinerilor (MODY), 565

Volumul corpuscular mediu (MCV), 148

Obstrucţie mecanică, 68

Lemniscul medial, 183, 184f, 185

Limfatice mediastinale, 274

Medulara, 35

Carcinom medular al glandei tiroide, 625 manifestări clinice ale, 541-542 etiologia, 540-541 patogeneza, 541

Megacariocite, 141, 145

Anemia megaloblastică, 149

Hematopoieza megaloblastică, 158f

Meioza I, 24f

Meioza II, 24f

Receptorii de melanocortină, 593

Melanocite, 217

Melena, 155

Complex de atac membranar, 66

Memorie, 193

Celulele B de memorie, 34

Celule de memorie, 40

BĂRBAȚI. Vezi Neoplazie endocrină multiplă (MEN)

Menarha, 668

Mendelian, 5t

Condiţii mendeliane, 3

Menin, 531-533

Meningism, 71

Meningita

cazuri raportate în Statele Unite (2003-2007), 72t manifestări clinice ale, 75

prezentarea clinică a, 71-72

etiologia, 72

patogeneza, 72-75, 73f

Menopauza, 674-675

Menoragie, 679

Ciclul menstrual, 665, 666f, 668-670

Tulburări menstruale, 679-686

Mesangiu, 494-495, 499, 500f, 512, 573

Neoplazie mezenchimală, 121-125

Sindromul metabolic, 576

Metanefrine, 356, 366, 542, 650

Metaplazie, 89

Metastaze, 111

Tumori metastatice, 4221

Metionină, 157

1-Metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridină (MPTP), 198, 198f Metilcobalamină, 157

Metildopa, 450 t

Acid metilmalonic (MMA), 158-159

Metroragie, 679

MHC clasa I, 40

deficienţă, 471

Structuri MHC clasa II, 38

restricţie MHC, 40

Microadenoame, 597, 643

Microalbuminurie, 574

Microanevrisme, 573

Microbiom, 109-110

Microbiota, 63

Microcitic, 149

Microglia, 174f, 175

Microinfarct, 56

Microlitiaza, 469-470

MicroARN, 100

Boală microvasculară, 570

Microvilli, 387

Complex mioelectric migrator, 386, 391-392

Factorul inhibitor al migraţiei, 236

sindromul Miller-Dieker, 26t

Mineralocorticoizi, 633

deficit de, 659

efecte, 641

exces, efect de, 658-659

mecanism de acţiune, 641

reglarea secreţiei, 640-641

sinteza şi metabolismul, 640

Boala cu modificări minime, 511

Avort spontan, 678

Manifestări clinice ale encefalomiopatiei mitocondriale cu fibre roşii zdrenţuite (MERRF), 20 principii genetice, 21

sinteza proteinelor mitocondriale, defect în, 20

Mutaţia ADNmt în, 20

fiziopatologie, 20-21

model de moştenire maternă, 21, 21f

Insuficienţă mitrală

manifestare clinică, 315-317

etiologia, 315, 315t

fiziopatologie, 315, 316f

Stenoză mitrală, 313-314, 314f, 315t

Disgeneza gonadală mixtă, 702

Model pentru scorul bolii hepatice în stadiu terminal (MELD), 431

Mimetism molecular, 565

Molluscum contagiosum, 56

Gammopatie monoclonală de semnificaţie nedeterminată (MGUS), 130-131

Factorul chimiotactic monocitelor, 236

Linia monocite-macrofage, 141

Monocite, 31, 144-145

Monoiodotirozină (MIT), 611

Mononeuropatie, 186, 575

Mononeuropatie multiplex, 186, 575

Fagocite mononucleare, 31

Monozomie, 5t

Moraxella catarrhalis, 50

Mozaic, 6

Mozaicism, 5t, 25

Motilin, 378t, 391-392

Motilitatea, în intestinul subţire

descrierea, 391-393

tulburări ale, 394-395

Bolile neuronilor motori

prezentarea clinică a, 195-196

patogeneza, 196-198

patologie, 196-198

Sistem motor

ganglionii bazali, 182-183

cerebel, 180-181

neuronii motori inferiori şi muşchii scheletici, 176-177

neuronii motori superiori, 178-180

Unitate motor, 176f

Tulburări de mişcare, 182

Mucin, 378t, 385-387

Neoplasme chistice mucinoase, 488

Mucormicoza, 576

Mucoasa, 370

Răspunsurile imune ale mucoasei, 34

Zgomote înăbuşite ale inimii, 322

Stare multifactorială, 9

Demenţă multi-infarct, 203

Guşă multinodulară, 625f

Neoplazie endocrină multiplă (MEN), 531, 5311

MEN-1, 577, 597

MEN-2, 98, 540-542

MEN-2A, 360, 533, 540-542

Hiperparatiroidism legat de MEN-2A, 365

MEN-2B, 540-542

Mielom multiplu, 130-131

Murmurele, 155, 272, 307, 308f, 317, 332, 618

Receptori muscarinici, 376

Muscularis extern, 370

Mucoasa musculară, 370

Mutaţii

gena tripsinogenului cationic, 470

definit, 6

în genele de reparare a nepotrivirii ADN, 488

celula gametică, 6

cancer colorectal ereditar non-polipoz (HNPCC), 488

Gena HRPT2, 531-532

MAX, 362

mecanism de, 7-8

Ştergere Menl, 532

Menin, 597

prostii, 12

rata şi prevalenţa bolilor genetice, 8-9

RET, 540-541

SDHB, 362

SDHx şi VHL, 362

în SPINK1/PSTI, 470, 479-480

TMEM127, 362

în osteogeneza imperfectă de tip I, 6

în osteogeneza imperfectă de tip II, 12

Miastenia gravis

prezentarea clinică a, 199

descrierea, 177

patogeneza, 199-201, 200f

patologie, 199-201

Infecţii micobacteriene, 55

Mycobacterium avium, 55

Complexul Mycobacterium avium (MAC), 32t

Mycobacterium avium-intracellulare, 55, 422t, 470, 652

Mycobacterium tuberculosis, 55, 64, 68, 72, 76

Infecţia cu micoplasmă, 226

Mielinizare, 175f

Sindroame mielodisplazice, 131, 149

Neoplasme mieloide, 131-133

Celule supresoare derivate din mieloide, 106 Mieloperoxidază, 144

deficienţă, 67 Mielopoieza, 141 Sindrom mieloproliferativ, 150 Plexul nervului mienteric (Auerbach), 370 Depresia miocardică, 84

Infarct miocardic, 82, 147, 273, 298, 303, 306, 317, 318, 320t, 335, 340,

343, 344-346, 351, 364, 545, 569, 575, 626

Epilepsie mioclonică cu fibre roşii zdrenţuite (MERRF), 3, 9t Miocite, 295-296

Mioglobină, 153-154 Miometru, 667 Reflex miotactic de întindere, 176

Comă mixedemică, 623

N

N meningitidis, 64, 72-74 schimb Na+-H+, 349 Na+-K+ ATPaza, 171, 373

Schimb Na+-K+, 390 Hormoni natriuretici, 337

Celule natural killer (celule NK), 32t, 33-34, 41 Greaţă, în pancreatita acută, 474

Eritem migrator necrolitic, 578 Pancreatită necrozantă, 475 Papilită necrotizantă, 576

Selecţie negativă, 35

Reglarea cu feedback negativ, 384 boala Neiman-Pick, 422t

Neisseria gonorrhoeae, 66 Neisseria meningitidis, 64, 66, 72-74

Sindrom Nelson, 599 Neomorf, 5t

Hiperparatiroidism primar sever neonatal, 535 Neoplazie

apoptoza în, 103, 104f

controlul ciclului celular în, 102f, 102-103 baza celulară a, 89-91 eterogenitatea celulară a, 111-112 clasificarea, 112-134 evoluţia clonală în, 90, 90f definiţia, 90

Defecte ale secvenței ADN, 92-94 modificări epigenetice, 91-96 epiteliale, 113-121 mutații ale genelor, 97-98 modificări genetice, 91-96 celule germinale, 121-125 gradarea, 125-126 factori de creştere, 100-126 factori de creştere hematologic-13126 100-102 sistemul imunitar şi, 105-106 resurse de informații despre, 911 leucemie, 128f mezenchimală, 121-125 alterări ale metabolismului, 107-109 metastaze ale, 111 microbiom în, 109-110 baze moleculare ale, 89-110 ARN-ul neendocrin, 89-110 neuro-endocrin în, 100 prezentare generală a, 89 modificări ale oxigenării în, 107-109 proto-oncogene în, 97-100 sarcoame, 113, 124-125 stadializare a, 125, 126f

Interacţiuni şi influenţe stromale în, 103-105 efecte sistemice ale, 133-134, 134t gene supresoare tumorale în, 98t, 98-100 cauze virale ale, 110-111

Neoplasme, 42, 50, 56, 360, 366, 644, 652 hematologice, 126-133 limfoide, 129-131 mieloide, 131-133 sella turcica, 600t tiroida, 625

Diabet insipid nefrogen, 601-602, 602t Nefrolitiază, 485

Nephron, 494

Nefropatie, 570-571, 573-574

Tulburări nefrotice, 499

Sindrom nefrotic, 510-512

Impulsul nervos, 173f

Astrocite ale sistemului nervos, 174-175 microglia, 175 neuroni, 171-174 oligodendrocite, 175 celule Schwann, 175

Neuroblastoame, 359-360

Axa neuroendocrină, 583

Tumori neuroendocrine, 121-123, 134 Neurofibromatoză, 9, 9t

tipul I, 16

Şoc neurogen, 351

Celule neurogliale, 174f

Joncţiunea neuromusculară, 176

Durere neuropatică, 185

Neuropatie, 570, 574

Neuropeptida Y, 593

Neuropeptide, 374

Neurotoxine, 68

Neurotransmiţători, 172

Neutropenia, 67, 150, 159-161

Chemoatractanţi neutrofile, 35-36

Chemotaxia neutrofilelor, 576

Elastază neutrofilă, 160f

Neutrofile, 31, 144, 159-161

demarginare a, 150

Noua rată a mutaţiilor, 16

Mediatori nou generaţi, 36

Secvenţierea de generaţie următoare, 27

Nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat (NADPH), 32t, 51, 144

Receptori nicotinici, 376

Oxid nitric (NO), 335-336, 336f, 349

Oxid nitric sintază (NOS), 335

Nitrofurantoină, 450 t

Terapia cu nitroglicerină, 395

Nitroprusiatul, 569

Nocturia, 305, 567

Hipoglicemie nocturnă, 570

Nodurile lui Ranvier, 175

Hiperplazia regenerativă nodulară, 4221

Nodul, 220

boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), 422t, 451-452

Steatohepatită nonalcoolică (NASH), 451

Edem pulmonar noncardiogen, 84, 274-277, 276-277

Nedisjuncţie, 5t, 21, 24f

Tulburări neereditare, 3

Limfom non-Hodgkin (NHL), 32t, 47, 56, 129-130

Mecanisme non-IgE mediate, 34

Hipoglicemie a jeun non-mediată de insulină, 578

Retinopatie neproliferativă, 573

Mutaţie nonsens, 12

Medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), 400, 443

Boli nontiroidiene, 626-627

Noradrenalina, 355-356

Capilar glomerular normal, 500f

Anemii normocitare, 149

Infecţie dobândită nosocomial, 64

Nap-tosil-L-arginina metilester-esteraza, 32t trombocitopenie indusă de AINS, 162
Receptori hormonali nucleari, 101

O

O lanţ lateral, 82

Obezitatea

ateroscleroza şi, 344

prezentarea clinică şi etiologia, 595 în sindromul Cushing, 647

diabet zaharat şi, 566 tulburări asociate cu, 595t hipertensiune arterială şi, 349

fertilitatea masculină afectată de, 702 fiziopatologie, 595-597, 596f factori psihologici care contribuie, 597 raport talie-şold, 597

Agent patogen obligatoriu, 64

Boli pulmonare obstructive, 245

Şoc obstructiv, 349, 350t, 351

Disfuncţie Oddi, 470

Odinofagie, 369

Oligodendrocite, 174f

Oligozaharidaze, 389

Omalizumab, 43

Oncogene, 97, 98t

Oncometaboliti, 109, 109t

Gradient de presiune oncotică, 274

Medicamente opioide, 392

Infecţii oportuniste, 64, 408t

Opsonins, 66

Opsonizare, 41

Candidoză orală (afte), 55

Testul de toleranţă la glucoză orală (OGTT), 561

Orofaringe, 380

Ortopnee, 304

Hipotensiune arterială ortostatică, 360, 364, 364t, 575 Sindromul Ortner, 313

Nodul Osler, 70, 72f

Osmolalitate, 590

Osmolaritate, 171, 583, 604-605

Diureza osmotică, 602

Diaree osmotică (malabsorbtivă), 405

Osteoblaste, 525-526

Osteoclaste, 525, 526

Osteocite, 525

Osteogenesis imperfecta, 3, 10-14

caracteristici clinice și genetice, 111 manifestări clinice ale, 10-11

principii genetice, 13-14 mozaicism gonadal pentru tipul II, 14f patogenie moleculară a, 13f fiziopatologie, 11-13 pacienți cu risc pentru, 13 susceptibilitate la fracturi, 10-11 tipuri I-IV, 10-11, 11t

Osteomalacia, 485, 519

1, 25-(OH)2D nivel, 546

cauze ale, 546t

manifestări clinice ale, 546-547 etiologia, 545-546 patogeneza, 546

tratament pentru, 547

Osteoporoza, 519, 542-545, 648, 665, 675 pierderea osoasă legată de vârstă, 542-544 cauze ale, 543t

manifestări clinice ale, 544-545 complicații ale, 544 diagnosticul, 544-545 etiologia, 542

algoritm de calcul al riscului de fractură (FRAX), 545 patogeneza, 542-544

Nivelul PTH, 543

cu risc pentru, 545

secundar, 544

Profilul efectelor secundare ale estrogenului, 545

Osteoprotegerină (OPG), 524f, 525

Insuficiență ovariană, 19, 538, 652, 655, 683

Insuficiență ovariană, 680-682

Ovar, 665, 669f, 670

tulburări ale, 676

producția de steroizi de către, 670-671

Sindroame de suprapunere, 4221

Ovulația, 669

Explozie oxidativă, 51

Stresul oxidativ, 109, 573

Uciderea intracelulară dependentă de oxigen, 67

Curba de disociere a oxihemoglobinei, 254, 254f Celulele oxifile, 519

Oxitocină, 590-591, 674

P

Celule stimulatoare cardiace, 297, 377

PAF, 36

Durerea, 185-186

Purpură palpabilă, 229, 230f

Pancreas

anatomie, 465-466, 466f

divizum, 466

histologie, 466-467

suc pancreatic, 465-468

fiziologie, 467-468

Abces pancreatic, 476

Amilaza pancreatică, 468

Ascita pancreatică, 477

Carcinom pancreatic

manifestări clinice ale, 487f, 489t, 489-490 epidemiologia şi etiologia, 486-487 sindroame genetice asociate, 486t patogeneza, 487-488

patologie, 487

Neoplasme chistice pancreatice, 488

Insuficienţă exocrină pancreatică

cauze ale, 484t

manifestări clinice ale, 485

prezentarea clinică a, 483-484

etiologia, 484

test de laborator şi evaluare, 485-486 patologia şi patogenia, 484 fiziopatologie, 484-485

Fistule pancreatice, 477

Neoplazie intraepitelială pancreatică (PanIN), 488

Sucul pancreatic

compoziţia, 467

funcţiile digestive ale, 468

reglarea secreţiei de, 467-468

Lipaza pancreatică, 389, 468

Neoplasme pancreatice, 577

Polipeptidă pancreatică (PP), 378t, 559-560

Celulă secretoare de polipeptidă pancreatică (PP), 553

Pseudochisturi pancreatice, 476, 476f

Sindromul cozii pancreatice, 470

Celulele Paneth, 373, 387

Panhipopituitarism, 590, 600

Paniculita, 233-234

Carcinom papilar sau folicular, 625

Papule, 220

Calea paracelulară, 373

Secretagogi paracrini, 390

Puls paradoxal, 322

Parafibromină, 531

Celule parafoliculare (celule C), 609

acţiunile calcitoninei, 530

anatomie şi histologie, 529-530

fiziologie, 530

Paraganglioame, 359-367

Parakeratoza, 222

Ataxie paraneoplazică, 195

Sindroame paraneoplazice, 134, 135t

Revărsat parapneumonic, 75

Infecţie parazitară, 69

Carcinom paratiroidian, 531

Glandele paratiroide

anatomie, 519

histologie, 519-520

fiziologie, 520-521

PTH şi PTHrP, 521-522

Hormon paratiroidian (PTH), 498, 519-520, 521f, 522

Receptorul hormonului paratiroidian (PTH), 521-522

Peptidă înrudită cu hormonul paratiroidian (PTHrP), 523-525

Hiperplazia paratiroidiană, 531

Parenchim, 423

Parestezii, 159

Celule parietale, 381

boala Parkinson, 182, 194, 197, 204

prezentarea clinică a, 198

patologia şi patogeneza, 198-199

Dispneea paroxistică nocturnă, 304

Aluniţă parţială, 678

Aglomeraţie pasivă, 422t

Imunitate pasivă, 68

Transport pasiv, 373

Patch, 220

Modele moleculare asociate patogenului (PAMP), 65

Receptori de recunoaștere a modelelor (PRR), 65

Infecţii pelvine, 677

Pătrunderea, 5t, 7

Penis, 693-694, 698-699, 706

Pepsinogen, 381, 385 Ulcere peptice, 395 Interstitiu pericapilar, 274 Limfatice pericapilare, 274 Boală pericardică, 320-321 Revărsat pericardic

manifestări clinice ale, 322

prezentarea clinică a, 321

etiologia, 321

fiziopatologie, 321-322

Pericardită

manifestări clinice ale, 320-321

prezentarea clinică a, 320

etiologia, 320, 320t

fiziopatologie, 320 Perifoliculita, 237-238 Boala parodontală, 576 Edem periferic, 458 Neuropatii periferice, 56 Peristaltism, 381f, 392 Contracţii peristaltice, 379 Permeabilitate Edem pulmonar, 275 ,15, 15 , 15 , 15 , 53 399

manifestări clinice ale, 159

etiologia, 155-156

patogeneza, 156f, 156-157

patologie, 157-159

Peromyscus leucopus, 61

Receptor gamma activat de proliferator de peroxizomi (PPARt), 566 Petechiae, 164

Tulburări ale celulelor fagocitare, 471

Fagocitoză, 145 Fagocitoză, 64, 576 Fagozom, 67 Faza faringiană, 380

Reacţii de fază I şi II, 429

Contractii fazice, 392

Fenotip, 6

Eterogenitate fenotipică, 5t, 13

Sexul fenotipic, 667, 679

Fenilalanină, 14-15, 16f

Fenilcetonurie, 3, 10

la afro-americani, 14

anomalii ale sistemului nervos central în, 15 manifestări clinice ale, 14-15 diagnostic de, 14-15

tratamentul alimentar al, 15 principii genetice, 16-17 hipopigmentare în, 15 incidenţa unei afecţiuni mendeliane, 16 maternă, 14-15

soarta metabolică a fenilalaninei libere, 15, 15f screening pentru nou-născuţi, 14-15 fiziopatologie, 15-16

Feocromocitoame, 355, 359-367, 542 caracteristici şi constatări clinice, 360t, 364t manifestări clinice ale, 363-366 complicaţii, 365t etiologia, 360-362 sindroame genetice asociate cu, 3611

Cromozomul Philadelphia, 133

Pierderea de fosfat, 529, 546-547 Inhibitori de fosfodiesteraza de tip 5, 713-714 Fosfolipaza A2, 468

Fosfolipaza C, 174

Fosfolipide (PL), 145

Pica, 155

Pili, 72

Pioglitazonă, 443

Adenoame hipofizare

manifestări clinice ale, 598-599

prezentarea clinică a, 597

etiologia, 597 fiziopatologie, 597-598

Tulburări hipofizare, 682

Glanda pituitară, 584-585

Sistemul portal pituitar, 584

Hipotiroidismul hipofizar („secundar”), 620

Pityrosporum ovale, 56

Placenta previa, 678

Abrupţia placentară, 678

Placi, 220

Mielom cu celule plasmatice, 130-131

Celule plasmatice, 34-35

Complementul 5 activat cu plasmă (C5a), 34

Plasmin, 147

Plasminogen, 147

Specii Plasmodium, 61

Aderenţa trombocitară, 145

Tulburări trombocitare, 150-151

Factor trombocitar 4 (PF4), 162

Dop de trombocite, 145

Factor de activare a trombocitelor (PAF), 32t, 34-35, 145

Factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF), 142 Trombocite, 141, 145

Deficienţă de P56lck, 471

Pleocitoză, 71

Revărsat pleural, 475

Pleurită, 75

Gena PLOD2, 13

Foliculi obturaţi, 237

boala Plummer, 625

Capacitatea pluripotenţială a celulelor stem, 144

Meningita pneumococică, 73 f

Pneumocystis jirovecii, 55, 470, 652

Pneumonie cu Pneumocystis (PCP), 32t, 50

Pneumonie

prezentarea clinică a, 75

factori de risc obişnuiţi şi cauze ale, 771 dobândiţi din comunitate, 75-76 diagnostic şi management al, 75

etiologia, 75-76 patogeneza, 76-78

deficit de PNP, 471

Podocite, 495

Poikilocitoză, 149, 154, 157

Formula Poiseuille-Hagen, 332

Iedera otrăvitoare, 233

Stejar otravitor, 233

Poliarterita nodoasă, 725-726

Poliartrita, 725

Boala polichistică de rinichi, 6

Sindromul ovarului polichistic, 676

Policitemie, 150

Polidipsie, 567

Sindromul insuficienţei poliglandulare, 621

Folat poliglutamat, 157

Ataxia poliglutaminică, 195

Polimorfismul, 6

Leucocite polimorfonucleare (neutrofile), 34

Neutrofile polimorfonucleare (PMN), 67 Polimiozită, 730-731

Polineuropatie, 186

Calea poliolului, 571, 574

Polifagia, 567

Polyuria, 567-568, 602-603

Programe de screening bazate pe populaţie pentru boli genetice, 14 Hipertensiune portală, 432, 455-456

Triade portal, 424

Vena portală, 423

Tromboza venă portă, 4221

Derivare portal-sistemică (sau portosistemică), 421, 433 Hipertensiune arterială portopulmonară, 461

Sindrom portopulmonar, 461

Şuntarea portosistemică a fluxului sanguin, 423

Lobul posterior, 180

Hiperglicemie postprandială, 566

Potenţarea post-tetanică, 202

Hipotensiunea posturală, 364, 407t

Sincopa posturală, 351

Postzigotic, 5t, 19

Potenţionare, 384

Gena PPIB, 13

Sindromul Prader-Willi, 26t

Leziuni prechiasmale, 189

Prediabet, 576

Preeclampsie-eclampsie, 687-689

Mediatori preformaţi, 35

Sarcina

tulburări ale, 677-678

somatomamotropină corionică umană şi homeostazia combustibilului, 671-673 steroizi ovarieni în, 671

premise pentru un succes, 671

Hipertensiunea indusă de sarcină, 687

Preîncărcare, 295

Sindromul premenstrual (PMS), 686

Premutaţie, 5t, 19

Preproinsulină, 554

Azotemie prerenală, 350, 504, 506

Presenilins, 205

Analiza presiune-timp, 292, 294f

Analiza presiune-volum, 294, 295f

Mixedemul pretibial, 619

Transport activ primar, 373

Aldosteronism primar, 656-658

Ciroza biliară primară, 4221

Limfom primar al SNC, 56

Hemostaza primară, 147

Hiperparatiroidism primar, 531, 5311

manifestări clinice ale, 533-534

etiologia, 531-532 patogeneza, 532-533 caracteristici radiologice ale, 534 formarea de pietre în, 533 simptome şi semne ale, 534t

Boli de imunodeficienţă primară, 471

Deficit primar de mineralocorticoizi (hipoaldosteronism), 659

Defect primar al celulei p pancreatice, 565

Peristaltismul primar, 380

Polidipsie primară, 602

Amorsare, 45

Celula germinativă primordială, 5t

Prodrom, 445

Colestază intrahepatică familială progresivă, 422t

Leucoencefalopatie multifocală progresivă, 56

Proinsulina, 554

Prolactină (PRL), 585, 589-590

Prolactinoame, 598

Macroadenoame secretoare de prolactină, 598

Retinopatie proliferativă, 570, 573

Prolil hidroxilază, 11-12

Pro-opiomelanocortin (POMC), 585-587

Propionibacterium acnes, 237

Propioceptie, 159, 186

Propiltiouracil, 450 t

Prorenin, 640

Prostaglandina D (PGD), 32t

Prostaglandine (PG), 36, 378t

Proteasome, 199

Imunitate protectoare, 62

Proteina C

deficit de, 164-165, 167

descrierea, 164-165

Protein kinaza C (PKC), 571, 573

Metabolismul proteinelor, 427, 433

Deficit de proteină S, 165-167

Protein tirozin kinaza (PTK), 32t, 39

Risipirea proteinelor, 567

Enteropatie cu pierdere de proteine, 412

proteinurie, 574

Proteoglicani, 35

Enzime proteolitice, 35

Protrombina, 146-147

Protrombină G 20210 A anomalie, 165, 167

Timp de protrombină (PT), 147-148, 431

Pompa de protoni, 156

Inhibitori ai pompei de protoni (IPP), 366, 383-384, 484 Proto-oncogene, 97-100

Tubul contort proximal, 496

Prurit, 433

PS-1/S182, 205

Paralizie pseudobulbară, 180

Pseudodemenţă, 203

Pseudohipoaldosteronism, tip 1/2, 660

Pseudohiponatremie, 605

Pseudohipoparatiroidism

manifestări clinice ale, 539-540

etiologia, 537-538 patogeneza, 538-539

Niveluri de PTH, 539

Pseudomonas aeruginosa, 50, 55, 64, 72, 78, 82, 576

Psoriazis

manifestări clinice ale, 222f, 223

prezentarea clinică a, 220 epidemiologia, 220-222 etiologia, 220-222

factori care induc sau exacerba, 2221 histopatologia, 222f, 222-223 patogeneza, 222-223 variante ale, 223t

Artrita psoriazică, 733-735

Peptidă înrudită cu PTH (PTHrP), 365

Pubertate, 668

Angiografie pulmonară, 282

Mecanisme de apărare antimicrobiană pulmonară, 76, 78f

Fluxul sanguin pulmonar, 255f

Edem pulmonar

cardiogenic, 276 cauze ale, 273t manifestări clinice ale, 276-277 prezentarea clinică a, 273 etiologia, 273 imagistica, 304f

în regurgitare mitrală, 315-316 noncardiogen, 276-277 fiziopatologie, 274-276 stadii de, 275f

Embolie pulmonară

manifestări clinice ale, 166, 281-283

prezentarea clinică a, 277 epidemiologia, 277-278 etiologia, 277-278 hipoxemie în, 280 fiziopatologie, 278-281, 279t profilaxie pentru, 279t tipuri de, 2771

Emfizem pulmonar, 266

Infarct pulmonar, 281

Infecţii pulmonare, 55

Limfatice pulmonare, 247

Sistemul nervos pulmonar, 247-248

Patogeni pulmonari, 76-78

Receptori de întindere pulmonară, 259 Pulsus paradoxus, 264, 322f Reflex de lumină pupilară, 190f

Elevi, 190

Aplazia pură a celulelor roşii, 149

Purin nucleozid fosforilază (PNP)

deficit de, 49

descrierea, 32t

Pustulă, 220

Antrul piloric, 381

Sfincterul piloric, 380, 382f

Piloroplastie, 395

Tract piramidal, 178

Q

Tulburări calitative ale trombocitelor, 1511

Trombocitopenie indusă de chinină, 162

R

Enterita prin radiaţii, 408t

Radioterapia neoplasmelor maligne retroperitoneale, 470 Radiculopatie, 186

Test radioalergosorbent (RAST), 32t

Proteine Raf, 100

Deficienţă RAG1, 471

Deficienţă RAG2, 471

Fibre roşii zdrenţuite, 20

Rales, 305

Raloxifen, 545

RANK-L, 524f, 525-526

Sistem RANK-L/OPG, 525

RANTES, 32t

Glomerulonefrită rapid progresivă (RPGN), 510, 510t proteine Ras, 100

Lacune de reabsorbție, 609, 610f

Artrita reactivă, 733-735

Astrocitoză reactivă, 175

Specii reactive de oxigen, 109, 573

Relaxare receptivă, 386

Receptori tirozin kinaze, 99, 99f

Captarea mediată de receptor, 425

Alela recesivă, 5t, 8

Gene de activare a recombinării (RAG1, RAG2), 32t, 40

Hiperparatiroidism recurent, 531

Tulburări eritrocite, 148-150

Penetranţă redusă, 6

Sindromul Refetoff, 613

Esofagită de reflux

manifestări clinice ale, 399

prezentarea clinică a, 397

etiologia, 397-398, 398f

relaxări ale sfincterului esofagian inferior, 397-398, 398t patologia și patogeneza, 398

Hipoxie refractară, 84

Soc refractar, 351-352

Celule T reglatoare, 33

Boli renale, 499

Funcţia renală, 498-499

Gluconeogeneza renală, 561

Ridicarea renală de fosfat, 529, 546-547

Pietre la rinichi

cauze ale, 515t

manifestări clinice ale, 514, 516

prezentarea clinică a, 513

transport defectuos de aminoacizi şi, 514 deshidratare şi, 514 etiologia, 514 dieta bogată în proteine şi, 514 patologia şi patogeneza, 514 factori de protecţie, 514

Acidoză tubulară renală, 498t

tubul renal, 494

Renin, 496, 640

Sistem renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), 347, 497, 583

Hipertensiunea renovasculară, 343

Leziuni induse de reperfuzie, 351

Volumul rezidual (RV), 250f, 254f

Acidoza respiratorie, 264

Polimorfisme de lungime a fragmentelor de restricţie (RFLP), 6

Boli pulmonare restrictive, 245, 269

Rete creste, 218

Sistem de activare reticular, 192f

Reticulocite, 154

Celule reticuloendoteliale, 423

Dezlipirea de retină, 573

Necroza retiniană, 56

Retinită, 56

Receptor acid retinoic-a, 102

Retinopatie, 573-574

Leziuni retrochiasmale, 190

Ejaculare retrogradă, 705

Triiodotironină inversă (rT3), 612

Boala hemolitică Rh, 42

rabdomioliză, 504

rabdomiosarcom, 124

Artrita reumatoidă, 731-733

Dermatita Rhus, 233

Contractii ritmice segmentate, 392

Rahitism, 545-547

Rifaximin, 438

Insuficienţă cardiacă ventriculară dreaptă, 306-307

Testul Rinne, 191

Procesarea ARN, 196-197

Translocarea Robertsoniană, 5t, 21

Tije, 187

Rosiglitazonă, 443

Sindromul rotorului, 4221

Chenar ciufulit, 525

Secţiune sagitală, 584f

Salmonella typhi, 68-69, 470

Conducere saltativă, 175

sindromul SAPHO, 238

Infecţie saprofită, 69

Sarcoidoza, 422t, 470

manifestări clinice ale, 235f, 236-237

prezentarea clinică a, 235 epidemiologia, 235 etiologia, 235 histopatologia, 235f-236f, 235-236 patogeneza, 235-236

Sarcoame, 113, 124-125

sindromul Schmidt, 538

Deficienţă SCID-ADA, 47t, 49

Colangită sclerozantă, 4221

Dermatită seboreică, 56

Transport activ secundar, 373

Deficitul secundar de mineralocorticoizi endogeni, 659

Hemostază secundară, 147

Hiperaldosteronism secundar, 641, 656-659

Hiperparatiroidism secundar, 532, 534, 540

Răspunsuri imune secundare, 38

Răspuns inflamator secundar, 68

Peristaltism secundar, 380

Spermatocite secundare, 694

Secretagogi, 390

Secretin, 377, 378t, 386, 467

Secretomotor, 374

Diaree secretorie, 80, 405

Contractii segmentare, 379

Deficit selectiv de IgA, 51

Fenotipul semidominant, 8

Sepsis și șoc septic

leziune renală acută cauzată de, 504

asociat cu Pseudomonas aeruginosa, Candida sau mixt (polimicrobian)

organisme, 82

bacteriologia, 82

manifestări clinice ale, 84

prezentarea clinică a, 82

definiția, 82

demarginarea neutrofilelor, 84

descrierea, 351, 369

etiologia, 82

alterari hemodinamice, 83-84 patogeneza, 82-84

secvența patogenă a evenimentelor în, 83f

disfuncție vasculară și multiorganică, 84

Paniculita septală, 234

Serosa, 370-371

Serotonină (5-hidroxitriptamina [5-HT]), 377

Serratia marcescens, 51

Sindromul numai al celulelor Sertoli, 705

celule Sertoli, 693

Amilaza serică, 474

Lipaza serică, 474

Receptor seric al transferinei solubil (sTfR), 155

Boala de imunodeficiență combinată severă (SCID), 321, 39 prezentarea clinică a, 48
patogeneza, 48-49

patologie, 48-49

Globulină care leagă hormonii sexuali (SHBG), 695

Tulburări de dezvoltare sexuală, 679

SGLT1, 389

Transportor SGLT1, 373

Sindromul Sheehan, 600, 682

Shelterin, 96

Shigella, 68 de ani

Soc, 349-352

Shunt, 256

Anemia cu celule falciforme, 9t, 16, 150

Traductor de semnal şi activator al transcripţiei (STAT), 321

Crize focale simple, 202

Polimorfisme de lungime a secvenţei simple (SSLP), 6

Virilizare simplă, 661

Polimorfism cu o singură nucleotidă (SNP), 5t, 6, 27, 408

Varianta cu o singură nucleotidă, 6

Sinusoide, 423

sindromul Sjogren, 728-729

Piele

anatomia, 217

histologie a, 217-219

leziuni de, 220

Particule mici LDL dense, 576

Intestinul subtire

anatomie şi histologie, 387-389, 388f carbohidraţi, 389

digestia şi absorbţia în, 389-390

tulburări ale, 404-414

activitatea electrică a, 391

fluid şi electroliţi, 390

lipide, 389-390

malabsorbţie, boli care cauzează, 408t activitate mecanică a, 391-392

motilitatea, 391-393

reflex peristaltic al, 392, 393f

proteine, 389

secretie in, 390-391

Exsudate moi, 573

Sarcoame ale ţesuturilor moi, 124

Mozaicism somatic, 6, 19

Mutaţii somatice, 92

Sistemul somatosenzorial

anatomie, 183-185

fiziologie, 185-187

Somatostatina, 377, 378t, 384

mecanism de acţiune, 559

reglarea secreţiei, 559

sinteza şi metabolismul, 559 Somatostatinoame, 578-579 Fenomenul Somogyi, 570 Sorbitol, 572 Spaţiul Disse, 428 Spasme, 379 Spasticitate, 180 Specificitatea sistemului imunitar adaptativ, 38 Spermatozoizi, 693-694 Sphincteris, 693-694 Oddi, 466, 468 Sfinctere, 372 Angioame de păianjen, 461 Atrofii musculare spinale (SMA), 195 Soc spinal, 179 Ataxii spinocerebeloase (SCA), 194-195 Infecţii spirohetale, 71 Splina, 35

îndepărtarea, 162

Splenomegalie, 460

Spondiloartropatii, 733-735

Dermatită spongiotică, 231-232

Peritonită bacteriană spontană, 458-459

Angina pectorală stabilă, 317

Staphylococcus aureus, 50-52, 56, 67-70, 72, 78-80

Staphylococcus epidermidis, 64, 69, 72

Ecuaţia Starlingului, 274, 504

Forţele Starling, 333

STAT-3, 52

Steatohepatită, 422t

Steatoree, 485, 579

Steatoză, 422t

Celule stem, 35

Stenoza, 369

Stereognoză, 186

Granuloame sterile necazeizante, 51

Sindromul Stevens-Johnson, 227

Distribuţie stoc, 574

Stomac

anatomie şi histologie, 380-381, 382f tulburări ale, 399-404

secretia acidului gastric, 381-385

Streptococcus pneumoniae, 49, 55, 61, 72-73 Streptococcus viridians, 69

Reflex de întindere, 176f

Muşchi striat (scheletic), 377

AVC, 147, 194, 201

clasificare a, 206t

prezentarea clinică a, 205-206 excitotoxicitate, 208-210

ischemic, 206

fiziopatologie, 206-210

aport vascular, 206

Volumul stroke, 295

Variante structurale, 5t, 26

Degenerescenta combinata subacuta, 158

Infecţie subacută, 68

Hemoragia subarahnoidiană, 208

Hipertiroidismul subclinic, 627

Hipotiroidismul subclinic, 627

Encefalopatie arteriosclerotică subcorticală, 203

Hematoame subdurale, 206, 208

Submucoasa, 370

Plexul nervului submucos (Meissner), 370 Substanţa P, 34

Acumulare de substrat, 5t, 14

Succinil-coenzima A (CoA), 157 sulfonamide, 450t

Sulfoniluree, 578

Cadranopsia superioară, 188f, 190 Tahicardie supraventriculară, 301f Tensiune de suprafaţă, 250, 251f

Surfactant, 245, 251

Soc chirurgical, 351

Injectarea secretă de insulină, 578

Polineuropatie distală simetrică, 574

Sinapsa, 171

Terminal sinaptic, 174f

Sincopa, 351

Sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH) cauze, 604t

pierderea de sare cerebrală (CSW) și, 604

manifestări clinice ale, 605

prezentarea clinică a, 604

etiologia, 604

fiziopatologie, 604-605

Siringomielia, 186, 187f

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), 82

Lupus eritematos sistemic (LES), 726-728

Boală sistemică a serului, 42

Disfuncţie sistolică, 302, 302f

T

Interacţiuni limfocitelor T şi B (răspuns umoral), 38

celule T, 38-40, 39f, 40t

Tahicardie, 155, 264, 298-299, 319, 402, 575

Tahipnee, 264, 271

TACI, 32t, 50

Cardiomiopatie Takotsubo, 364

Celulele ţintă, 154

Celulă(e) T, 31, 33-34, 46, 48-49

recunoaştere şi activare, 38-40

Citotoxicitate mediată de celule T (CD8), 33

limfoame cu celule T, 130

Receptor de celule T (TCR), 32t, 48-49

TCR, 38-39

TDP-43, 197-198

Telomeres, 96

Teratoame, 123

Cancer testicular, 123-124

Testosteron, 667, 693, 695, 696f-697f, 697t

Tetanie, 485, 539

Tetrahidrobiopterina, 16f

celule Th1. Consultaţi subsetul Helper T1

Talasemii, 149

Thelarche, 668

Tiazolidindionă, 443

Nefropatie subţire a membranei bazale, 511

Frotiu subţire de sânge, 143

Al treilea zgomot cardiac, 305, 305f, 313, 317

Trombina, 145, 147-148

Timpul de trombină, 148

Trombocitopenie, 145, 150, 151t

manifestări clinice ale, 164

medicamente care provoacă, 161-162, 162t etiologia, 135

patogeneza, 162-163

patologie, 163-164

Trombocitoză, 151, 151t

Tromboplastina, 147

Trombopoieza, 142

Trombopoietină (TPO), 142

Tromboză, 164

Tromboxan (TX), 32t, 36

Timus, 35

Tiroglobulina, 609-610

Cancerul tiroidian, 625

Glanda tiroida

anatomie, 609

foliculi, 609

histologie, 609

metabolismul iodului şi captarea, 610

celule foliculare tiroidiene, rolul, 609

Hormonul tiroidian

acţiuni ale, 613

efecte ale, 613-614

formarea şi secreţia de, 609-612

secretia de, reglementarea, 612-613

sinteza si secretia de, 610-611

transportul si metabolismul, 611-612

Peroxidaza tiroidiană (TPO), 620

Furtuna tiroidiană, 619

Tiroidectomie, 542

Hormon de stimulare a tiroidei (TSH, tirotropină), 32t, 585, 589, 610, 612

Imunoglobulina care stimulează tiroida (TSI), 619

Dermopatie tirotoxică, 619

Miopatie tirotoxică, 618

Tirotropină (TSH), 585, 589, 610, 612

Hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH), 612

Tiroxina (T4), 609-610, 611

Globulina care leagă tiroxină (TBG), 612

Intersecţii strânse, 425

Tinitus, 191

Tirofiban, 161-162

Tissue factor inhibitor pathway (TFPI), 147-148

Latenţa ţesutului, 69

Macrofage tisulare, 31

Activator tisular de plasminogen (t-PA), 147

punerea în scenă TNM, 125, 126f

Deficienţă de receptor 3 asemănător Toll, 471, 52

Toll-like receptor (TLR), 32t, 33, 37

Contractii tonice, 379

Tophi, 721, 723

Capacitate pulmonară totală (TLC), 250f, 254f

Icter indus de nutriţia parenterală totală (TPN), 422t

Toxina sindromului de şoc toxic (TSST-1) producătoare de S aureus, 68 Toxoplasma gondii, 56, 652

Toxoplasmoza, 56

Os trabecular, 526

Tracturi, 424

Calea transcelulară, 373

Transcriptom, 91

Transferrin, 153, 430

Complex transferină-receptor de transferină, 430

Factor de creştere transformator-p (TGF-p), 32t, 33, 101

Şunt portal-sistemic intrajugular transhepatic (TIPS), 456, 461

Atacuri ischemice tranzitorii, 206

Transtiretina, 611

Mielită transversală, 56

Soc traumatic, 350-351

Treponema pallidum, 72

lemniscul trigemenului, 185

Triiodotironină (T3), 609-611

Tripeptidă (r-glutamil-cistinil-glicină), 430

Formarea triplu-helix, 11-12

Repeta triplet, 5t

Trisomie, 5t

Trisomia 21, 21

sulfat de troglitazonă, 443

Boli trofoblastice, 678

Sprue tropicală, 408t

Tropism, 53

Semnul Trusseau, 539, 659

Ataxia trunchială, 194

Tripsină, 467-468

Tripsinogen, 467

Receptor TSH (TSH-R), 612

Anticorp de stimulare a TSH-R, 613

Tuberculoză, 422t

Feedback tubuloglomerular, 499

Tumora, 90

Factor de necroză tumorală (TNF), 32t, 33, 65, 157, 303, 408, 566

Gene supresoare tumorale, 98t, 98-100

Macrofage asociate tumorilor (TAM), 106

Tumogeneza, 105, 110, 114

Limfocite cu infiltrare tumorală (TIL), 106

Sindromul Turner, 679, 681

Cortizol fără urină de 24 de ore, 645

Discriminare în două puncte, 186

Efectul Tyndall, 225

Pancreatită autoimună de tip 1, 470

Moleculă de colagen de tip 1, 11-12

Diabet zaharat de tip 1 (DM), 561, 563

etiologia, 564-565

Neurofibromatoza de tip 1, 14

Osteogeneza imperfectă de tip 1, 6, 7f

Aldosteronism primar de tip 1, 657

Pancreatită autoimună de tip 2, 470

Diabet zaharat de tip 2 (DM), 561, 563, 563t

etiologia, 565-566

Aldosteronismul primar de tip 2, 658

Aldosteronismul primar de tip 3, 658

Proteina tirozin fosfatază-IA2 (IA2), 564

Tirozinemia, 4221

U

Colita ulcerativă, 407, 411t, 412

Varice ombilicale, 432

Hernie uncal, 192

Ipoteza subumplerii/vasodilatației, 456-457

Heparină nefracţionată (UFH), 148, 162

Hiperplazia suprarenală unilaterală, 657

Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS), 571

angină instabilă, 317

Strat neagitat, 390

Sfincterul esofagian superior, 380

Neuroni motori superiori, 175

Ciclul ureei, 428f

Uremia, 507

anomalii clinice, 502t

simptome şi semne neurologice ale, 509 patogeneza, 507-508 susceptibilitate la infecţii, 509

Analiza urinei, 506

Obstrucţia tractului urinar, 514t

Urticarie, 238-239, 239f

Pneumonie interstiţială obişnuită (UIP), 270

Sângerare uterină, anormală, 679, 684-685

Tulburări uterine, 680

Uter, 665

V

Vagin, 667

Sângerare vaginală, 678-680, 685-686

Vagotomie, 394

Reflexul vagovagal, 380

Boli cardiace valvulare, 307-317

Acid vanililmandelic (VMA), 356, 357f

expresivitate variabilă, 7, 22f

Regiunea variabilă (V), 40

Recombinarea genelor de alăturare a diversităţii variabile, 40

Varianta, 6

Varicocel, 702, 706

Adventiţia vasculară, 11

Moleculă de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1), 32t

Celula endotelială vasculară, 274

Factorul de creştere a endoteliului vascular, 107

Leziuni vasculare, 422t

Malformaţii vasculare, 208

Sistemul vascular

anatomie şi histologie, 329-331

capilare, 329-330

circulaţie capilară, 333-334

hormoni circulanţi care afectează, 337 vasele limfatice, 331 tensiune arterială normală, 333 fiziologie, 331-334

sistemul vasomotor simpatic, 337-340 venule şi vene, 331

Vasculită, leucocitoclastică

prezentarea clinică a, 229 epidemiologia, 229-230 etiologia, 229-230 histopatologia, 231f

Vasectomie, 704

Peptidă intestinală vasoactivă (VIP), 32t, 380, 467 Edem cerebral vasogen, 74

Simptome vasomotorii, 675

Vasopresină, 303, 496-497, 499, 590

Vectori, 61

Boala venoocluzivă, 422t

Boala tromboembolica venoasa (TEV), 277

Nepotrivire ventilaţie/perfuzie, 256, 258f, 268, 461 Scanare ventilaţie/perfuzie, 281-282 Miocite ventriculare, 295-296

Vertij, 191

Lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL), 342, 427

Vezicule, 220

Lichen plan veziculobulos, 225

Simţul vibraţional, 186

Vibrio cholerae, 80

Villi, 387

VIP, 378t

Hepatită virală, 422t

Triada Virchow, 164, 166

Streptococi Viridans, 459

Viruşi, 110-111

Viziunea, 187-190

Defecte de câmp vizual, 188f

Sistem vizual

anatomie, 187-190 căi oculosimpatice ale, 189f fiziologie, 189-190

Vitamina B12

deficienţă de, 155-159, 485 sursă de, 386

Vitamina D, 519

acţiune, 528

deficit. Vezi formarea osteomalaciei, aportul de 527f, fiziologia 544t, 527-528

Vitamina K, 146, 148, 165 capacitate de absorbţie, 445-446, 460 deficienţă, 152, 409t, 431

Hemoragia vitroasă, 573

Canale ionice dependente de tensiune, 172, 202, 210

Vărsături, în pancreatita acută, 474

boala von Willebrand, 151

factorul von Willebrand (vWF), 147

Nepotrivire y/Q, 256, 264, 267, 268, 272, 276, 282 \7Q raport, 256

Vulvovaginită, 567, 686

W

sindromul WAGR, 26t

Necroză cu pereţi, 477

Efectul Warburg, 108

Warfarin, 146, 148, 678

Ventilaţie irosită în plămâni, 256

Sindromul Waterhouse-Friderichsen, 652

Testul Weber, 191

Granulomatoza Wegener, 209t

Controlul greutăţii, fiziologia, 592f

Pierdere în greutate, 363t, 396t, 485

în hepatita acută, 439

în hepatita virală acută, 445 insuficienţă suprarenală şi, 642, 654t

în amenoree, 679

în microlitiaza biliară, 470

în hepatita cronică, 449

în pancreatita cronică, 483

deficit de cortizol şi, 655

în diabet zaharat, 561, 567

diaree şi, 407

la pacienţii infectaţi cu HIV, 55

în tulburarea hipotalamusului, 593

GnRH afectat şi, 682

creşterea ratei metabolice şi, 366

obezitate şi, 597

în carcinomul pancreatic, 489t insuficienţă pancreatică şi, 483, 485, 485t

în hiperparatiroidismul primar, 534t disfuncţie hepatocelulară progresivă şi, 455

boala Werdnig-Hoffman, 195

Semnul Westermark, 281

Wheezing, 264

Boala Whipple, 408t

Procedura Whipple, 490

Globule albe, 66

funcţii de complement şi, 66

în sindromul Cushing, 649

în diaree, 406

tulburări, 150

granulocite, 141, 144

ca mediatori ai răspunsurilor imune la infecţie, 66, 141

în meningită, 71

monocite şi limfocite, 144-145

în tulburările nefritice, 499

la pacienţii cu BRC, 509

în infecţii pelvine, 677

Hipertensiune cu haină albă, 333

Tumora Wilms, 26t

boala Wilson, 422t

Conducta Wirsung, 466, 466f

Sindrom Wolff-Parkinson-White, 298, 300f, 365t

Iniţiativa pentru sănătatea femeilor, terapia de substituţie hormonală şi, 675

Organizaţia Mondială a Sănătăţii

algoritm de calcul al riscului de fractură, 545

parametri normali ai spermatozoizilor, 706

osteoporoza, definiţie, 545

analiza materialului seminal, 7071

Pata Wright, 55, 143f, 143-144

X

Tulpinile X4-trofice ale HIV, 54

Xanthomas, 433, 461

Agammaglobulinemie legată de X (XLA), 32t, 47t, 49-50 prezentarea clinică a, 49 patogeneza, 49-50 patologie, 49-50

Rahitism hipofosfatemic legat de X, 529, 546

Moştenirea legată de X, 51

Boala imunodeficienţă combinată severă legată de X (XSCID), 32t, 471, 48

Atrofie spinobulbară legată de X, 196

sindromul XX masculin, 702

Sindromul masculin XYY, 700t, 702

Y

cromozom

în cariotip, 681

microdeleţii ale, 699t-700t, 706

Yersinia spp.

infecţii cauzate de, 65

Y enterocolitica, 407t

Z

ZAP-70, 32t, 39

deficit, 471, 48 Sindrom Zollinger-Ellison, 378t, 384, 394, 407t, 484t, 578t Zona fasciculata, 633, 634f-635f, 638, 645, 653, 653, 66, 6 Zona3 glomerulosa 634f-635f, 640, 653-654, 657, 659, 661 Zona reticularis, 633-634, 634f-635f, 638, 653 Zona 1 hepatocite, 425, 432 Zona 2 hepatocite, 422 hepatocite Zone 3 Zonele acinului, 432

Gazde zoonotice sau rezervoare în boli infecţioase, 61, 62f Zigoți, 25, 671, 678

Granule de zimogen, 466-467, 481, 481f

Zymogens, 385, 465-467, 472